

**Veränderungen der kardiovaskulären Regulation im
akuten Alkoholentzug und nach langjähriger Abstinenz**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Marei Grotelüschen
geboren am 17.05.1979 in Lübeck

Abkürzungsverzeichnis

AAR	Adaptive Autoregressive Parameter
Abb.	Abbildung
ANS	Autonomes Nervensystem
AV-Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
AWS-Skala	<i>Alcohol Withdrawal Syndrom-Scale</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BP	<i>Blood pressure</i>
BSA	body surface area
bslope	bradykarder Anstieg des Baroreflexes
BPV	<i>Blood pressure variability</i>
BRS	Baroreflexsensibilität
CI	<i>cardiac index</i>
dBp	<i>diastolic blood pressure</i>
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , IV. Version
EKG	Elektrokardiogramm
FSU	Friedrich Schiller Universität
Hc	<i>Compression entropy</i> , Kompressionsentropie
HF	<i>High Frequency</i>
HFnu	<i>High Frequency normalized units</i>
HR	<i>Heartrate</i> , Herzrate, Herzfrequenz
HRV	Herzratenvariabilität
Hz	Hertz
HZV	Herzeitvolumen
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Disease</i> , 10.Version
IKG	Impedanzkardiogramm
ISDN	Isosorbitdinitrat
JSD	<i>Joint Symbolic Dynamic</i>
JSDdiam	diametrische Worttypen der JSD
JSDsym	symmetrische Worttypen der JSD
LF	<i>Low Frequency</i>
LF/HF-Ratio	Quotient aus <i>Low Frequency</i> und <i>High Frequency</i>

LFnu	<i>Low Frequency normalized units</i>
LVWI	<i>Left Ventricular Work Index</i>
MHPG	3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol
N.	Nervus
n	Anzahl
NA	Noradrenalin
n.a.	nicht anwendbar
NN-Intervalle	normal-zu-normal Intervalle der Herzrate
NO	Nitrit Oxid
Nucl.	Nucleus
PAOP	Verschlussdruck der Pulmonalarterie
PNP	Polyneuropathie
p/y	<i>Pack years</i>
RMSSD	<i>Root Mean Squared of Successive Differences</i>
RRI, RR-Intervall	Intervall zwischen zwei R-Zacken im EKG
SA-Knoten	sinuatrialer Knoten
sBP	<i>Systolic blood pressure</i>
SV	Schlagvolumen
Tab.	Tabelle
TFM	<i>Task Force[®] Monitor</i>
TPR	<i>Total peripheral resistance</i>
tslope	tachykarder Anstieg des Baroreflexes
WHO	<i>World Health Organisation</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	<u>2</u>
<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>4</u>
<u>Zusammenfassung.....</u>	<u>6</u>
<u>1 Einleitung.....</u>	<u>8</u>
1.1 Einführung zum Thema.....	8
1.2 Das akute Alkoholentzugssyndrom.....	9
1.2.1 Diagnose.....	9
1.2.2 Zeitlicher Verlauf und Symptome.....	10
1.2.3 Beurteilung der Entzugsintensität.....	11
1.2.4 Therapie.....	12
1.3 Das Autonome Nervensystem (ANS).....	13
1.3.1 Anatomische Grundlagen	13
1.3.2 Die kardiale autonome Funktion	15
1.3.3 Der Barorezeptorenreflex.....	16
1.4 Das Autonome Nervensystem im Alkoholentzug.....	19
<u>2 Ziele der Arbeit.....</u>	<u>21</u>
<u>3 Material und Methoden.....</u>	<u>22</u>
3.1 Studienteilnehmer.....	22
3.1.1 Patienten im akuten Alkoholentzug.....	22
3.1.2 Gesunde Kontrollgruppe.....	22
3.1.3 Kontrollgruppe abstinenter Alkoholabhängiger.....	22
3.1.4 Psychometrische Skalen.....	22
3.1.5 Einschlusskriterien.....	23
3.1.6 Ausschlusskriterien.....	24
3.1.7 Einverständniserklärung.....	25
3.2 Ablauf der Untersuchungen.....	25
3.2.1 Rahmenbedingungen.....	25
3.2.2 Untersuchungszeitpunkte.....	25
3.2.3 Die Untersuchung.....	26
3.3 Beschreibung der Untersuchungsgeräte.....	26
3.3.1 Die kardiovaskuläre Untersuchung mit dem Task Force® Monitor.....	26
3.4 Analysemethoden.....	29
3.4.1 Parameter der Herzratenvariabilität (HRV).....	29
3.4.2 Parameter der Blutdruckvariabilität (BPV).....	34
3.4.3 Parameter der Baroreflexsensitivität (BRS).....	34
3.4.4 Parameter der Impedanzkardiographie (IKG).....	36
3.5 Statistische Berechnungen	36
<u>4 Ergebnisse.....</u>	<u>38</u>
4.1 Entzugsskalen.....	38

4.2	Herzratenvariabilität.....	40
4.2.1	Herzrate.....	40
4.2.2	Die lineare Analyse der HRV.....	41
4.2.3	Die nicht-lineare Analyse der HRV.....	42
4.3	Blutdruckvariabilität.....	43
4.3.1	Der systolische und der diastolische Blutdruck.....	43
4.3.2	Die lineare Analyse der BPV.....	44
4.3.3	Die nicht-lineare Analyse der BPV.....	45
4.4	Baroreflexsensitivität	45
4.4.1	Die lineare Analyse der BRS.....	45
4.4.2	Die nicht-lineare Analyse der BRS.....	47
4.5	Impedanzkardiographie.....	48
4.6	Korrelation der autonomen Parameter mit den Alkoholentzugssymptomen.....	51
5	Diskussion.....	54
5.1	Veränderungen der Herzratenvariabilität (HRV) im Alkoholentzug.....	54
5.1.1	Veränderungen der Herzrate.....	54
5.1.2	Veränderungen der Parameter der HRV.....	56
5.2	Veränderungen der Blutdruckvariabilität (BPV) im Alkoholentzug	58
5.2.1	Veränderung des arteriellen Blutdrucks.....	58
5.2.2	Veränderung der Parameter der Blutdruckvariabilität.....	58
5.3	Veränderungen der Baroreflexsensitivität (BRS) im Alkoholentzug.....	61
5.3.1	Veränderung der Parameter der BRS.....	61
5.4	Veränderungen der Impedanzkardiographie (IKG) im Alkoholentzug	64
5.5	Verlauf des Alkoholentzugs unter Medikation.....	65
5.6	Limitationen der Studie.....	66
5.7	Bedeutung der Befunde und Ausblicke.....	66
6	Schlussfolgerungen.....	68
	Literatur und Quellenverzeichnis.....	70
	Anhang.....	83
	Erhebungsmaterialien.....	83
	AWS-Skala.....	83
	Banger Score.....	83
	Lebenslauf.....	86
	Danksagung.....	87
	Ehrenwörtliche Erklärung.....	88

Zusammenfassung

Das akute Alkoholentzugssyndrom ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Als Ursache dafür werden unter anderem Störungen des kardiovaskulären Regelkreises in Betracht gezogen. So ist bekannt, dass bei Patienten im Alkoholentzug gegenüber der Normalbevölkerung ein wesentlich größeres Risiko für einen plötzlichen Herzstillstand besteht. Die Beeinträchtigung kardiovaskulärer Funktionen wird mit einer Dysbalance des Autonomen Nervensystems (ANS) in Verbindung gebracht.

Sensitive Methoden zur Erfassung autonomer Dysfunktionen stellen die Herzratenvariabilität (HRV), die Blutdruckvariabilität (BPV) sowie die Baroreflexsensitivität (BRS) dar. Sie messen die Art und das Ausmaß der durchschnittlichen Herzfrequenz- und Blutdruckfluktuation und reflektieren damit das Wechselspiel zwischen dem parasympathischen und sympathischen Einfluss auf das kardiovaskuläre System. Bisher gibt es nur wenige Studien, die die Parameter des Autonomen Nervensystems im Alkoholentzug untersucht haben. Die Ergebnisse dieser Studien variieren und lassen die Frage nach der Bedeutung des ANS offen.

Ziel unseres Projektes war deshalb die Untersuchung von Veränderungen der HRV, der BPV, der BRS und der Impedanzkardiographie (IKG) in der akuten Phase des Alkoholentzugs. Hierfür wurden die entsprechenden Daten zu jeweils drei Zeitpunkten bei Patienten im Verlauf eines schweren akuten Alkoholentzugs erhoben und mit denen einer alters- und geschlechtsentsprechenden Gruppe abstinenter Alkoholiker sowie eines gesunden Kontrollkollektivs verglichen. So konnten wir prüfen, inwieweit mögliche Veränderungen autonomer Parameter im Entzug auf akute Ereignisse oder auf die langfristigen Folgen der Alkoholabhängigkeit zurückzuführen sind.

Von besonderem Interesse war außerdem, inwieweit die Schwere der Symptomatik mit den Veränderungen im autonomen Nervensystem zusammenhängt. Zu diesem Zweck maßen wir das Ausmaß der Entzugssymptomatik anhand von Alkoholentzugsskalen und führten eine Korrelation mit den kardiovaskulären Daten durch.

Während die erhobenen Daten der HRV und BPV erstaunlicherweise keinen eindeutigen Hinweis für eine Zunahme sympathischer Aktivität lieferten, konnten wir eine erhebliche Suppression der BRS während des Alkoholentzugs nachweisen. Die Parameter der IKG spiegeln den hyperdynamen Kreislaufzustand im Alkoholentzug wider.

Die hier beschriebene Suppression der BRS ist bedeutsam, da ähnliche Veränderungen bei anderen Erkrankungen als prognostischer Faktor für die kardiale Sterblichkeit identifiziert wurden. Die Ursache hierfür ist nicht geklärt. In Anbetracht des erhöhten Risikos, einen plötzlichen Herzstillstandes im Alkoholentzug zu erleiden, sind weitere Studien nötig, um die vielfältigen beteiligten kardiovaskulären Veränderungen genauer zu untersuchen.

1 Einleitung

1.1 Einführung zum Thema

„Alkoholismus ist eine primäre, chronische Krankheit, deren Entstehung und Manifestation durch genetische, polysoziale und umfeldbedingte Faktoren beeinflusst wird. Sie schreitet häufig fort und kann tödlich enden. Alkoholismus wird durch eine Reihe von andauernd oder zeitweilig auftretender Kennzeichen charakterisiert: durch die Verschlechterung des Kontrollvermögens beim Trinker und durch die vermehrte gedankliche Beschäftigung mit Alkohol, der trotz besseren Wissens um seine schädlichen Folgen getrunken und dessen Konsum häufig verleugnet wird.“ (National Council on Alcoholism and Drug Dependence und der American Society of Addictive Medicine, 1992, zitiert nach Feuerlein et al. 1998)

Alkohol ist die am häufigsten missbräuchlich verwendete Droge weltweit (Lieber 1995). Sein Missbrauch stellt in den westlichen Ländern eine der häufigsten psychischen Störungen dar (Soyka et al. 2001). Der Weg vom „Brauch zum Missbrauch“ und weiter zur Abhängigkeit mit all ihren körperlichen und sozialen Folgen ist häufig leider nicht sehr weit. Allein in Deutschland leben etwa 2,5 bis 4 Millionen behandlungsbedürftige alkoholranke Menschen (Soyka et Rothenhäusler 1999).

Das Alkoholentzugssyndrom ist gekennzeichnet durch charakteristische autonome Veränderungen und Symptome wie Tachykardie, Hypertonie, Tremor und Hyperhidrosis. Ein schweres Entzugssyndrom kann lebensbedrohlich sein, und die meisten Kliniker sind sich einig, dass eine medikamentöse Behandlung notwendig ist (Myrick et Anton 1998). Dies gilt insbesondere aufgrund der gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhten Mortalität unbehandelter Patienten durch einen plötzlichen Herztod.

Dabei ist der physiologische Mechanismus, welcher zum akuten Kreislaufversagen führt, weitgehend ungeklärt. Die überwiegende Mehrzahl der Studien zu diesem Thema befasst sich mit neurochemischen Methoden, in denen vor allem eine erhöhte sympathische Aktivität sowie eine veränderte Hormonsekretion diskutiert werden. Bisher gibt es auf diesem Gebiet sehr wenige Untersuchungen mit neurophysiologischen Ansätzen.

Wir führten diese Studie durch, um mit Hilfe der Herzratenvariabilität (HRV), der Blutdruckvariabilität (BPV), der Baroreflexsensitivität (BRS) und der Impedanzkardiographie (IKG) die ursächlich beteiligten neurophysiologischen Mechanismen, die für die Symptome im Alkoholentzug verantwortlich sind, zu analysieren und zu erläutern.

1.2 Das akute Alkoholentzugssyndrom

1.2.1 Diagnose

Die Diagnose des Abhängigkeitssyndroms

Die ICD-10 ist die derzeit gültige Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Darin wird als ein wesentliches Charakteristikum in der Diagnose des Abhängigkeitssyndroms der aktuelle Alkoholkonsum zum Nachteil anderer, von dem Patienten früher höher bewerteter Verhaltensweisen, beziehungsweise der starke Wunsch nach Alkohol beschrieben. Als weiteres Merkmal wird außerdem ein eingeengtes Verhaltensmuster im Umgang mit Alkohol beschrieben. Die sichere Diagnose „Abhängigkeit“ sollte nur gestellt werden, wenn zu einem beliebigen während des letzten Jahres drei oder mehr der folgenden Kriterien gleichzeitig vorhanden waren (ICD-10, Kapitel V, Dilling et al. 2000):

1. Ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, Alkohol zu konsumieren.
2. Eine verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums.
3. Ein körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums.
4. Der Nachweis einer Toleranz.
5. Die fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügen oder Interessen zugunsten des Alkoholkonsums, ein erhöhter Zeitaufwand, um Alkohol zu beschaffen, zu konsumieren oder sich von dessen Folge zu erholen.
6. Der anhaltender Substanzkonsum trotz Nachweis eindeutig schädlicher Folgen.

Anders als die in den USA gebräuchliche DSM-IV Klassifikation reichen soziale Folgeschäden bzw. negative soziale Folgen wie Inhaftierung oder Eheprobleme nicht aus, um die Diagnose einer Abhängigkeit zu stellen (Soyka et al. 2001). Insgesamt kann man aber sagen, dass in der Beschreibung der Alkoholabhängigkeit eine hohe Übereinstimmung zwischen den beiden Klassifikationssystemen besteht.

Die Diagnose des Entzugssyndroms

Die in den diagnostischen Leitlinien der ICD-10 enthaltenen Kriterien für ein Entzugssyndrom beschreiben einen Symptomenkomplex von unterschiedlicher

Zusammensetzung und Schweregrad, der bei absolutem oder relativen Entzug einer Substanz auftritt, die wiederholt oder über eine längere Zeit oder in höherer Dosis konsumiert worden ist (Dilling et al. 2000). In der DSM-IV-Klassifikation wird eine ähnliche Formulierung verwendet, allerdings müssen wenigstens zwei der folgenden Symptome auftreten: vegetative Hyperaktivität, Tremor, Schlaflosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen, Halluzinationen, psychomotorische Unruhe, Angst oder Grand-Mal-Anfälle. Außerdem müssen diese Symptome in bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen hervorrufen und dürfen nicht auf andere Krankheiten oder Störungen zurückzuführen sein (Sass et al. 1994).

1.2.2 Zeitlicher Verlauf und Symptome

Man kann die Symptome nach Becker (2000) in drei große Bereiche unterteilen: Die Hyperaktivität des Autonomen Nervensystems (ANS), welches vitale Funktionen wie Herzrate, Blutdruck und Atmung regelt, die Übererregbarkeit des Zentralen Nervensystems (ZNS), sowie die gestörte Empfindung und Wahrnehmung (siehe Tabelle 1.1).

Generell kann man sagen, dass sich die Schwere der Symptomatik proportional zu der konsumierten Ethanolmenge sowie zu der Dauer der letzten Trinkperiode verhält, wobei die meisten Patienten bei jedem Entzug ein ähnliches Spektrum an Symptomen erleben (Bayard et al. 2004).

Entzugssymptome beginnen in der Regel fünf bis zehn Stunden nach dem letzten Alkoholkonsum und erreichen ihren Höhepunkt nach 48 bis 72 Stunden (Chang et Steinberg 2001). Sie können bereits bei noch messbarem Alkoholspiegel im Blut beginnen (Bayard et al. 2004). Die einzelnen Symptome treten jeweils zu bestimmten Zeiten des Entzugs auf. Zittern, Angst, Schlaflosigkeit, Unruhe und Übelkeit erscheinen schon in den ersten sechs Stunden nach Beginn der Abstinenz. Epileptische Anfälle ereignen sich zumeist während der ersten 48 Stunden, während ein Delirium tremens typischerweise in den ersten vier Tagen vorkommt (Becker 2000).

Tabelle 1.1 Einteilung der Symptome des Alkoholentzugssyndroms nach Becker (2000)

Wirkung des Alkoholentzugs	Zeichen und Symptome
Hyperaktivität des ANS	Tachykardie Hypertonie erhöhte Atemfrequenz Hyperhidrosis Temperaturdysregulation Nausea und Erbrechen Tremor
Hyperaktivität des ZNS	Agitiertheit Angst Schlafstörungen epileptische Anfälle
Störung der Empfindung und/oder Wahrnehmung	Halluzinationen Verwirrtheit Desorientierung Delirium tremens

1.2.3 Beurteilung der Entzugsintensität

Der Schweregrad des Entzugs wird normalerweise im Verhältnis zu den autonomen Funktionen und den Komplikationen gemessen. Die Schwierigkeit besteht darin, diese Befunde zu objektivieren, da jeder Mensch auf individuelle Weise reagiert (Chang et Steinberg 2001). Diverse Bewertungsskalen sind entwickelt worden. Dabei sollte eine ideale Entzugsskala nach Williams (2001)

1. helfen, die Diagnose des Alkoholentzugssyndroms zu stellen,
2. zeigen, ab wann eine medikamentöse Therapie notwendig ist,
3. dem Pflegepersonal mitteilen, wenn sich der Zustand verschlimmert und intensivere Hilfe benötigt wird sowie
4. zeigen, wenn die medikamentöse Therapie nicht mehr benötigt wird.

Häufig verwendete Skalen zur Einschätzung der Intensität eines Alkoholentzugs sind zum einen der *Banger Score*, der 1992 von Banger und Mitarbeitern entwickelt wurde und zum anderen die AWS-Skala (*Alcohol Withdrawal Syndrom-Scale*, Wetterling et al. 1997).

Generell wird das Ausmaß verschiedener Symptome wie Blutdruck und Herzfrequenz, Tremor, Angst und Hyperhidrosis mit verschiedenen Punkten bewertet, und diese werden am Ende summiert. Die Summe bildet eine Grundlage für die Behandlung des Patienten im Alkoholentzug. Patienten mit niedriger Punktzahl brauchen unter Umständen gar keine oder nur eine geringe medikamentöse Therapie, während bei hoher Punktzahl ein wesentlich größeres Risiko besteht, einen epileptischen Anfall oder ein Delirium tremens zu erleiden und somit eine intensivere medikamentöse Behandlung notwendig wird. Des Weiteren können der *Banger Score* und die AWS-Skala genutzt werden, um über die Notwendigkeit einer Monitorüberwachung auf einer Intensivstation zu entscheiden. Unabhängig vom Scorewert sollten Patienten mit Ethanolentzugs-bedingten epileptischen Anfällen oder einem Delirium tremens in der Eigenanamnese eine Medikation erhalten, um Komplikationen zu verhindern (Chang et Steinberg 2001).

1.2.4 Therapie

Die Therapie bei Alkoholabhängigkeit kann in mehrere Phasen unterteilt werden. Diese sind Kontakt-, Entgiftungs- und Entwöhnungsphase sowie Nachsorge. Leider besteht ein deutliches Missverhältnis zwischen der geschätzten Zahl Abhängiger und den zur Verfügung stehenden Therapieplätzen. Des Weiteren hat sich die durchschnittliche Behandlungsdauer in den letzten Jahren ständig verkürzt (Soyka et al. 2001). Es ist zu befürchten, dass daher die Rate an Komplikationen steigt.

Ein schweres Entzugssyndrom kann lebensbedrohlich sein und die meisten Kliniker sind sich einig, dass eine medikamentöse Behandlung enorm wichtig ist (Myrick et Anton 1998).

Clomethiazol [5-(2Chlorethyl)-4-Methyldiazol] ist ein synthetisches Produkt, welches trotz seiner strukturellen Ähnlichkeit zum Thiazolanteil des Thiamins (Vitamin B1) keine agonistischen oder antagonistischen Effekte zu diesem besitzt. Es steht in Deutschland unter dem Handelsnamen *Distraneurin*® zur Verfügung und ist in Europa und v.a. in Deutschland als orale Monotherapie das Mittel der Wahl zur Behandlung des Alkoholentzugs (Croissant et Mann 2000; Lange-Asschenfeldt et al. 2003; Zilker 1999).

Bis heute ist der Wirkmechanismus nicht sicher geklärt. Green und Mitarbeiter (1990) nehmen an, dass es die GABAerge Funktion erhöht und so dem inhibitorisch-exzitatorischen Ungleichgewicht im ZNS beim Alkoholentzug entgegenwirkt.

Clomethiazol wirkt sedierend und hypnotisch, stabilisiert das Autonome Nervensystem und ist antikonvulsiv (Zilker 1999). Besonders in der Prävention eines Delirium tremens hat es

sich als sehr effektiv erwiesen (Majumdar 1991). Die kurze Halbwertszeit macht die Anwendung sicher und gut kontrollierbar (Shaw 1986).

Ein häufig genannter Kritikpunkt ist das psychische und körperliche Abhängigkeitspotential von Clomethiazol (Braunwarth 1990). Durch die starke Atem- und Kreislaufdepression - besonders in Verbindung mit einer akuten Alkoholintoxikation - sowie die zunehmende Speichel- und Bronchialsekretion kann die Therapie lebensbedrohliche Auswirkungen haben. Üblicherweise wird daher erst bei einer Blutalkoholkonzentration unter 1,0‰ mit der medikamentösen Therapie begonnen.

Die Höhe der Dosis wird bedarfsabhängig anhand der Entzugsskalen gewählt (Croissant et Mann 2000). Dies hat sich gegenüber einem festen Schema als überlegen erwiesen, da die Dosis bei gleichen Entzugserscheinungen geringer ausfällt (Lange-Aschenfeld et al. 2003).

1.3 Das Autonome Nervensystem (ANS)

Das menschliche Nervensystem wird in einen autonomen bzw. vegetativen (Autonomes Nervensystem, ANS) und einen somatischen Teil untergliedert. Dabei besitzen sowohl das zentrale als auch das periphere Nervensystem vegetative Anteile. Die Autonomie bezieht sich dabei auf die weitgehend fehlende willkürlichen Kontrolle durch das Bewusstsein. Das ANS kontrolliert lebenswichtige Funktionen wie Herzfrequenz und Blutdruck, Atmung, Verdauung und Stoffwechsel. Auch einzelne Organe oder Organsysteme wie die Sexualorgane, Drüsen oder inneren Augenmuskeln werden vom vegetativen Nervensystem beeinflusst .

1.3.1 Anatomische Grundlagen

Man untergliedert den efferenten (motorischen) Teil des ANS traditionell in Sympathikus und Parasympathikus. Davon wird das enterische Nervensystem (intramurales Nervensystem) als eigenständiger Teil abgegrenzt, welches weitestgehend unabhängig ist und einer geringeren Regulation durch das Zentrale Nervensystem (ZNS) unterliegt. Es dient besonders der Innervation des Darms . Die Zellkörper der präganglionären Neurone des Sympathikus liegen im Bereich des Brust- und Lendenmarks. Die Axone dieser Neurone sind dünn und überwiegend myelinisiert. Sie verlassen das Rückenmark über die Vorderwurzeln und ziehen von dort zu den paaren paravertebralen Ganglien der Grenzstränge, die sich beidseits der Wirbelsäule befinden, sowie zu den unpaaren prävertebralen abdominalen Ganglien. Von dort ziehen die postganglionären Axone einerseits zu den Erfolgsorganen in der Peripherie, andererseits zu den Organen im Kopfbereich, Brust-, Bauch- und Beckenraum .

Der Parasympathikus entspringt dem Hirnstamm als N. vagus und dem Sakralmark. Die sowohl myelinisierten als auch unmyelinisierten Axone verlaufen zu den parasympathischen Ganglien, welche in der Nähe der Erfolgsorgane liegen .

Der Hypothalamus im ZNS fungiert als gemeinsames übergeordnetes vegetatives Regulationszentrum von Sympathikus und Parasympathikus. In diesem Teil des Zwischenhirns wird die sinnvolle Kooperation beider Anteile im Sinne der Aufrechterhaltung des inneren Körpermilieus gesteuert. Andere Hirnregionen, insbesondere das limbische System, können aber über Verbindungen zum Hypothalamus Einfluss auf das ANS nehmen. Weitere wichtige vegetative Integrationszentren befinden sich in der Formatio reticularis des Hirnstamms, von denen aus selektiv parasympathische und sympathische Zentren beeinflusst werden. Allerdings steht auch die Formatio reticularis unter partieller Kontrolle des Hypothalamus .

Bis auf wenige Ausnahmen werden alle inneren Organe von Sympathikus und Parasympathikus gesteuert. Dabei führt eine sympathische Aktivitätssteigerung zu einer Dominanz der bei einer äußeren Bedrohung wichtigen Körperfunktionen, z.B. zur Zunahme von Herzfrequenz und Herzzeitvolumen, zur Abnahme der Darmmotilität, zur Erschlaffung von Gallenblase und Bronchien sowie zur Kontraktion der Sphinkteren des Gastrointestinaltraktes. Die parasympathischen Innervation dieser Organe tritt eher bei körperlicher Entspannung ein und führt zu entgegengesetzten Effekten: Abnahme der Herzfrequenz und Kontraktionskraft der Vorhöfe, Zunahme der Darmmotilität, Kontraktion von Gallenblase und Bronchien sowie Erschlaffung der Sphinkteren des Gastrointestinaltraktes . Die vorherrschende Meinung, dass diese beiden Anteile des ANS rein antagonistisch wirken und die Aktivierung des einen gleichzeitig zur Hemmung des anderen führt, wurde in den letzten Jahren zunehmend in Frage gestellt. Neuere Untersuchungen der menschlichen Psychophysiologie widerlegten einige der klassischen Doktrinen über die Funktionen des ANS . Als eine Alternative zur klassischen Theorie des autonomen Antagonismus entwickelten Berntson und Mitarbeiter das Modell des *autonomic space*. Es besagt, dass die Regulation des ANS auf einem multidimensionalen System beruht, das gekoppelte und ungekoppelte Aktivierungsmodi umfasst. Ein Beispiel dafür liefert die Angstreaktion, bei denen sympathische Reaktionen wie eine Erhöhung der Herzfrequenz parallel zu einer parasympathischen Zunahme der Darmmotilität auftritt. Eine anderen Beleg für die Multidimensionalität der autonomen Regulation liefert die Entkopplung von

Sympathikus und Parasympathikus, bei der bei Aktivierung des einen Teils der andere unverändert bleibt. Dies tritt beispielsweise bei einem Anstieg der Herzfrequenz infolge körperlicher Anstrengung auf. In bestimmten Grenzen wird dieses Phänomen durch eine Hemmung der parasympathischen (vagalen) Innervation vermittelt, ohne dass es dabei zu einer reziproken Erhöhung der Sympathikusaktivität kommt .

Der afferente (sensible) Teil des Nervensystems wird nicht differenziert, da er weder funktionell noch strukturell eine Zweigliederung aufweist. Einige viszerosensible Impulse aus den Eingeweiden wie Magenschmerzen oder Völlegefühl können uns bewusst werden, zum größten Teil verlaufen sie jedoch subcortical und werden reflektorisch mit sympathischen oder parasympathischen Zentren verschaltet .

1.3.2 Die kardiale autonome Funktion

Die dynamische Leistung des Herzens unterliegt einer großen Beeinflussung durch das Zentrale Nervensystem. Efferente sympathische und parasympathische Nerven innervieren dabei die verschiedenen Strukturen des Herzens wie die Schrittmacherzellen des Sinoatrialen (SA)-Knotens, das Vorhofmyokard, den Atrioventrikulären (AV)-Knoten und das Ventrikelmyokard.

Die sympathischen Fasern entspringen präganglionären kardialen Neuronen aus dem oberen thorakalen Segment des Rückenmarks, werden im Ganglion stellatum umgeschaltet und verlaufen weiter zu den verschiedenen Erfolgsorganen, u.a. zum Herz. Die sympathische Innervation des SA-Knotens resultiert in einer Erhöhung der Herzfrequenz, wirkt also positiv chronotrop. Die Beeinflussung des AV-Knotens führt durch die Beschleunigung der Reizüberleitung zu einer positiv dromotropen Wirkung. Außerdem bewirkt die Stimulation des Ventrikelmyokards eine erhöhte Kontraktilität (positiv inotrop).

Die parasympathische Regulation des Herzens wird durch den N. vagus vermittelt. Seine präganglionären Fasern, die Rami cardiaci, entspringen im dorsalen motorischen Kern und im Nucleus ambiguus der Medulla oblongata. Nach Umschaltung in intrakardialen Ganglien der Herzwand auf postganglionäre Fasern innervieren sie die kardialen Strukturen .

Dabei wirkt der N. vagus am Sinusknoten negativ chronotrop und am AV-Knoten negativ dromotrop. Im Gegensatz zum Sympathikus innerviert der Parasympathikus nicht das Ventrikelmyokard und übt daher keinen Einfluss auf die Inotropie aus. Hick und Hick (2000) konnten zeigen, dass in Ruhe der vagale Einfluss auf das Herz überwiegt. Nach Einnahme

von Ganglienblockern, bei der beide Teile des ANS gehemmt werden, trat durch die Ausschaltung der dominierenden frequenzsenkenden vagalen Wirkung eine Tachykardie auf.

Sympathische und parasympathische Efferenzen zum Herzen werden von mehreren Zentren des ZNS beeinflusst. Subkortikal sind dabei die rostrale ventrolaterale Medulla, das periaquäduktale Grau, der laterale und paraventriculäre Hypothalamus und die zentralen Kerne der Amygdala von besonderer Bedeutung. Außerdem gibt es unterschiedliche Hinweise auf eine Beteiligung des zerebralen Kortex an der neuralen Regulierung des Herzens. Insbesondere die insulären, die medialen präfrontalen, die präfrontalen und die posterioren orbitalen Strukturen, sowie Teile des somatischen, motorischen und sensiblen Kortex üben einen starken Einfluss auf nahezu alle Aspekte der kardialen Leistung aus .

1.3.3 Der Barorezeptorenreflex

Die Anpassung der Kreislauffunktion an wechselnde Bedingungen erfolgt durch eine Kombination aus regionalen und überregionalen Regulationsvorgängen. Dazu werden Herz und Kreislauf an verschiedenen Stellen des kardiovaskulären Systems ständig von verschiedenen Mechanismen kontrolliert .

Der Barorezeptorenreflex dient dem Herzkreislaufsystem, sich den Anforderungen des Organismus anzupassen. Dabei werden Barorezeptoren im Aortenbogen und im Carotissinus (siehe Abb. 1.1) durch Dehnung der Gefäßwände in Abhängigkeit von der Größe des transmuralen Drucks erregt. Über den N. vagus und den N. glossopharyngeus werden die afferenten Impulse zu den Kreislaufzentren der Medulla oblongata und des Rhombenzephalons gesendet .

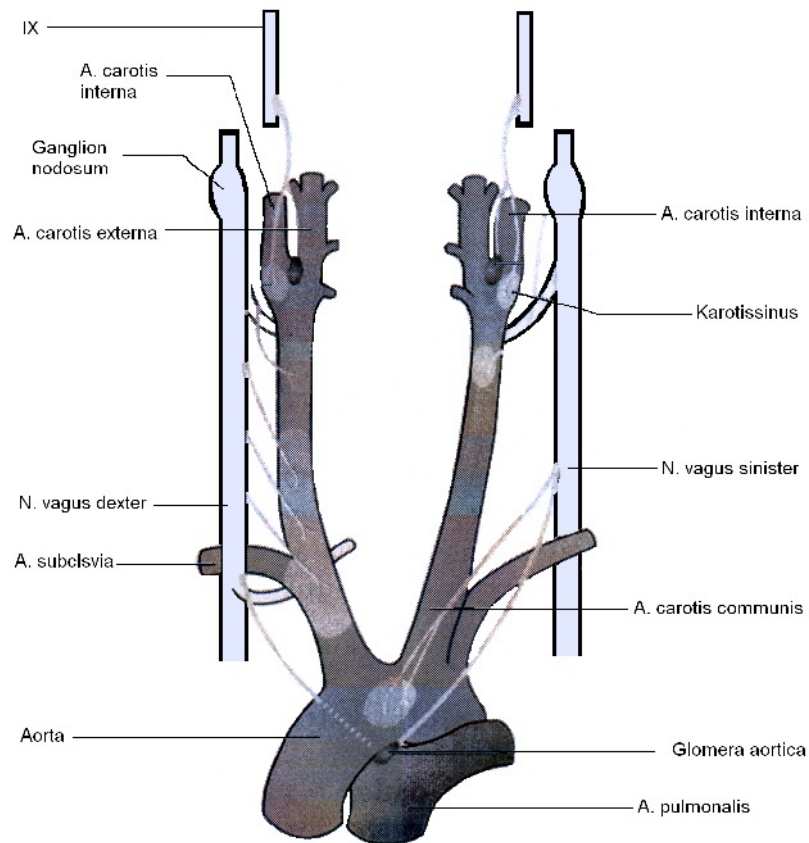


Abb. 1.1 Rezeptoren und Afferenzen des Barorezeptorenreflexes nach Thews und Vaupel aus „Die Analyse der Blutdruckregulation bei autonomer Dysfunktion“ (geändert nach Haensch et Jörg 2005)

Die Projektionen dieser Nerven enden vor allem im Nucleus tractus solitarius, von dem aus Verbindungen zum Nucleus ambiguus und dem dorsalen motorischen Vagus Kern bestehen. Letztgenannter entsendet efferente Nervenfasern zum Herzen. Wie die Abbildung 1.2 erläutert, führt eine Blutdrucksteigerung über diesen Regelkreis durch eine Zunahme parasympathischer Aktivität zu einer reflektorischen Abnahme der Herzfrequenz. Durch eine sekundäre Abnahme des Sympathikotonus wird außerdem die vasokonstriktorische Wirkung der sympathischen Fasern reduziert. Die Dilatation der arteriellen Widerstandsgefäße führt zu einer Abnahme des totalen peripheren Widerstandes (TPR) sowie einer Kapazitätzunahme des venösen Systems, wodurch sich der venöse Rückstrom zum Herzen verringert und so das Schlagvolumen (SV) und das Herzzeitvolumen (HZV) des Herzens reduziert werden. Diese Veränderungen führen - zusammen mit einer negativen Chronotropie und Inotropie des Herzmuskels - zu einer Senkung des arteriellen Blutdrucks.

Ein Blutdruckabfall hingegen führt zu einer Hemmung des Barorezeptorenreflexes, was über eine Abnahme der vagalen Aktivität eine Tachykardie und einen Blutdruckanstieg zur Folge hat .

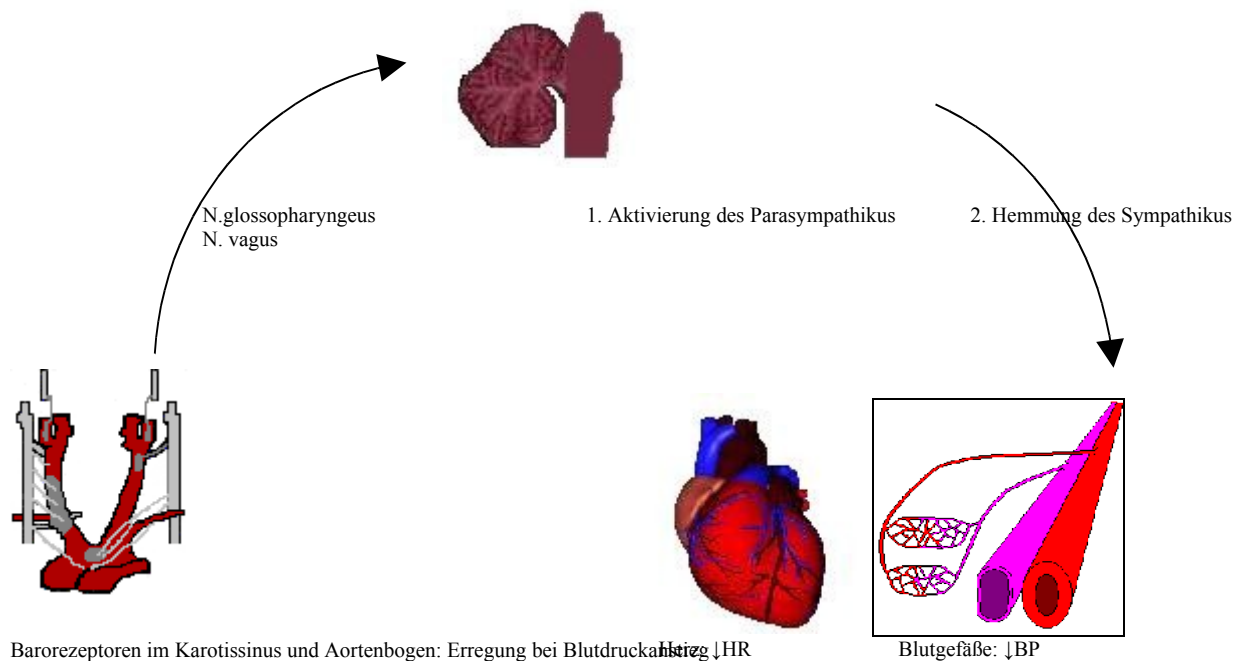


Abb. 1.3 zeigt die Herzfrequenz- und Blutdruckregulation über den Barorezeptorenreflex: Der Anstieg des Blutdrucks wird durch die Barorezeptoren im Karotissinus und Aortenbogen gemessen und über den N. vagus und den N. glossopharyngeus an das Kreislaufzentrum in der Medulla Oblongata und der Pons weitergegeben. Dort kommt es über eine Aktivierung des Parasympathikus zu einer Abnahme der Herzfrequenz sowie aufgrund einer Hemmung des Sympathikus zu einer Vasodilatation, welche eine Reduktion des Totalen Peripheren Widerstandes und somit einen verminderten venösen Rückstrom zum Herzen zur Folge hat.

HR=Herzrate, BP=Blutdruck

Die Barorezeptoren reagieren nicht nur auf eine Veränderung des Blutdrucks, sondern auch auf die Geschwindigkeit des Druckanstiegs oder -abfalls. Sie sind also Proportional-Differential-Sensoren und liefern sowohl Informationen über den mittleren arteriellen Druck als auch über die Größe der Blutdruckamplitude, die Steilheit des Druckanstiegs oder -abfalls und die Herzfrequenz. Die hemmenden Einflüsse der arteriellen Barorezeptoren sind bereits

bei Normotonie wirksam, so dass ihnen auch in physiologischen Bereichen eine Rolle als Blutdruckregulator zufällt .

Ein Maß zur Beschreibung des Baroreflexes stellt die Baroreflexsensitivität (BRS) dar. Sie wird aus der reflektorischen Zu- oder Abnahme der Herzfrequenz bei Änderung des systolischen Blutdrucks (sBP) berechnet. Die initiale kardiale Antwort auf eine Blutdruckänderung wird dabei ausschließlich über eine vagale Aktivitätszunahme vermittelt. Erst später folgt eine Abnahme des sympathischen kardialen Tonus. Die Analyse des Barorezeptorenreflexes erlaubt demnach eine Bestimmung der vagalen Funktion .

1.4 Das Autonome Nervensystem im Alkoholentzug

Das akute Alkoholentzugssyndrom ist mit charakteristischen autonomen Veränderungen wie Tachykardie, Hypertonie und Hyperhidrosis assoziiert (Kähkönen 2003).

Viele dieser Symptome können durch eine erhöhte zentrale (French et al. 1975) oder periphere (Banerjee et al. 1978) sympathische Aktivität erklärt werden. Dabei befassen sich die meisten Studien über das Alkoholentzugssyndrom mit neurochemischen Methoden (Bär et al. 2006).

So konnte im Entzug ein hoher Noradrenalinspiegel nachgewiesen werden (Ahtee et Svartström-Faser 1975; Roccataglia et al. 1980). Dabei korreliert die Konzentration von Noradrenalin und seinem Hautabbauprodukt, 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglykol (MHPG) im Liquor und Serum positiv mit dem Ausmaß der Symptomatik (Eisenhofer et al. 1990; Hawley et al. 1994; Linnoila et al 1987; Potter et al. 1984).

Ein weiterer Hinweis für die Bedeutung des Sympathikus zeigt sich in der Wirkung von Propranolol bezüglich hämodynamischer Veränderungen im Alkoholentzug (Kähkönen 2003). Behandlungsversuche mit β -Rezeptorenblockern führten zu einer Abnahme der Tachykardie (Carlsson 1971; Potter et al. 1984). In einer weiteren Studie konnte eine positive Korrelation zwischen der bradykarden Wirkung von Propranolol und der Entzugssymptomatik nachgewiesen werden (Kähkönen 2003). Dies verdeutlicht den Einfluss des Sympathikus auf das Alkoholentzugssyndrom.

Auch endogene Hormone scheinen eine wichtige Rolle im akuten Alkoholentzug zu spielen. Eine zentrale Bedeutung nimmt dabei die Nebennierenrinde ein (Kähkönen 2004). Besonders die Konzentration der Glukokortikoide ist während des Alkoholentzugs erhöht und interagiert

synergistisch mit adrenergen Überträgerstoffen (Bannan et al. 1984; Marchesi et al. 1997; Potter et al. 1983; Smals et al. 1976).

Im Gegensatz zu einer recht hohen Anzahl an Studien, die sich mit neurochemischen Fragen der sympathischen Aktivität beschäftigen, gibt es bisher nur wenige, die die autonome Balance im Alkoholentzug mit neurophysiologischen Methoden wie der Herzratenvariabilität (Agelink et al. 1998a; Ingjaldsson et al., 2003; Rechlin et al., 1996), der Blutdruckvariabilität oder der Baroreflexsensitivität untersucht haben (Bär et al. 2006). Dabei konnte unter anderem gezeigt werden, dass die BRS bei Alkoholabhängigkeit reduziert ist. Dies ist möglicherweise auf spezifische Interaktionen von Ethanol mit einigen Kerngebieten im Hirnstamm wie dem Nucleus tractus solitarius zurückzuführen (Wang et Abdel-Rahman 2004).

Die meisten dieser Studien beschäftigten sich dabei mit den akuten Einflüssen von Ethanol auf die HRV bei Menschen und Tieren. Einige berichtete über eine Abnahme der HRV bei dauerhaft abstinenten Alkoholikern (Agelink et al. 1998b; Ingjaldsson et al. 2003; Weise et al. 1986).

Nach unserem Wissen gibt es bislang keine Studie über die HRV, BPV und speziell die BRS in der akuten Phase des Alkoholentzugs, obwohl autonome Dysfunktionen und Dysregulationen mit Tachykardie und arterieller Hypertonie die wesentlichen Charakteristika des Entzugs darstellen.

2 Ziele der Arbeit

Die Symptome des Alkoholentzugs zeigen eindrücklich eine Fehlregulation autonomer Funktionen. Charakteristische Veränderungen wie Tachykardie und arterielle Hypertonie geben dabei Hinweise auf eine Störung der kardiovaskulären Einheit. Möglicherweise ist dies die Ursache für die erhöhte Inzidenz eines Herzkreislaufversagens im Entzug.

Ziel unserer Studie war die Untersuchung autonomer Einflüsse in der akuten Phase des Alkoholentzugs. Dazu bestimmten wir die Herzratenvariabilität (HRV), die Blutdruckvariabilität (BPV), die Baroreflexsensitivität (BRS) und die Impedanzkardiographie (IKG) bei Patienten im schweren akuten Entzug. Dabei war die Korrelation von Entzugsintensität und den autonomen Parametern von besonderem Interesse.

Des Weiteren war es unser Ziel, den Einfluss der Medikation auf die gemessenen Parameter im Entzug zu untersuchen.

Um zu differenzieren, ob mögliche Veränderungen der kardiovaskulären Funktionen auf akute Dysregulationen oder auf chronische Schäden durch langjährigen Ethanolkonsum zurückzuführen sind, wurden außerdem die Veränderungen der Parameter der HRV, BPV, BRS und IKG nach langjähriger Abstinenz bestimmt. So konnte der Einfluss akuter und chronischer Veränderungen auf die autonome Dysbalance quantifiziert werden.

3 Material und Methoden

3.1 Studienteilnehmer

3.1.1 Patienten im akuten Alkoholentzug

Für unsere Studie wurden 26 männliche Patienten untersucht, die aufgrund eines schweren akuten Alkoholentzugsyndroms in den stationären Bereich der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Friedrich Schiller Universität Jena im Zeitraum von Februar bis August 2005 aufgenommen wurden. Unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe unten) konnten aufgrund von Leberzirrhose ($n=4$) und peripherer Neuropathie ($n=2$) 6 Patienten nicht teilnehmen, so dass insgesamt 20 männliche Patienten im Alter von 28-57 Jahren ($44,1 \pm 8,0$ Jahre) in die Studie eingeschlossen wurden.

3.1.2 Gesunde Kontrollgruppe

Für die Kontrollgruppe nahmen 20 gesunde männliche Teilnehmer im Alter von 27-65 Jahren ($43,4 \pm 11,1$ Jahre) teil. Die Kontrollpersonen wurden innerhalb des Krankenhauspersonals, unter Mitarbeitern der Universität und Studenten rekrutiert und sorgfältig ausgewählt. Bei jedem wurde eine genaue Anamnese durchgeführt, um eventuelle Ausschlusskriterien (siehe unten) zu ermitteln.

3.1.3 Kontrollgruppe abstinenter Alkoholabhängiger

Um zu differenzieren, ob die beobachteten autonomen Veränderungen durch akute Dysregulationen im Alkoholentzug oder aufgrund von Langzeitfolgen des chronischen Ethanolkonsums bedingt sind, wurden zusätzlich 15 seit $43,4 \pm 17,6$ Monaten abstinent lebende, alkoholabhängige Personen im Alter von $47,5 \pm 5,16$ Jahren untersucht.

3.1.4 Psychometrische Skalen

Neben der klinischen Anamnese wurden verschiedene Skalen verwendet, um die Diagnose Alkoholentzug zu sichern und den Schweregrad der Entzugssymptomatik jedes Patienten einheitlich zu beurteilen. Dazu nutzten wir den unter 1.2.3 beschriebenen *Banger Score* (Banger et al. 1992), der auch vom Pflegepersonal routinemäßig durchgeführt wird, sowie die von Wetterling und Mitarbeiter (1997) entwickelte, ebenfalls unter 1.2.3. beschriebene AWS-

Skala (*Alcohol Withdrawal Syndrom-Scale*). Beide Skalen stützen sich unter anderem auf psychomotorische und vegetative Parameter und bieten so eine gute Grundlage, die Entzugssymptomatik zu quantifizieren und die Pharmakotherapie zu evaluieren (vollständige Darstellung siehe Anhang).

AWS-Skala: Die AWS-Skala setzt sich aus Teil A (vegetative Symptomatik) und Teil B (psychomotorische Symptomatik) zusammen. Teil A besteht aus Pulsfrequenz, diastolischem Blutdruck, Temperatur, Atemfrequenz, Schwitzen und Tremor. Teil B umfasst psychomotorische Unruhe, Kontaktfähigkeit, Orientierung, Halluzinationen und Angst. Insgesamt sind Punktwerte auf einer Skala von 0–31 möglich.

Banger Score: Der *Banger Score* ermöglicht eine Einschätzung der Entzugssymptomatik auf einer Bewertungsskala von 0–21 Punkten. Er wird in drei *Subscores* unterteilt: der A-Score beschreibt die Herzfrequenz, der B-Score die Höhe des Blutdrucks und der C-Score die psychomotorischen Parameter Agitiertheit, Tremor, Schweißneigung und Angst. Der *Banger Score* wird standardmäßig in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der FSU Jena verwendet, um die notwendige medikamentöse Dosis von Clomethiazol (*Distraneurin*[®]) anhand des ermittelten Punktwerts zu bestimmen (4–6 Punkte: 6ml/h \cong 1 Kapsel *Distraneurin*[®]; 6–8 Punkte: 12ml/h \cong 2 Kapseln *Distraneurin*[®]).

Um eine Konstanz in der Bewertung zu gewährleisten, wurde die Einstufung der Entzugsintensität in unserer Studie immer vom gleichen Untersucher durchgeführt.

3.1.1 Einschlusskriterien

Es wurden ausschließlich Patienten mit einer Erkrankung des akuten Alkoholentzuges nach den Kriterien der ICD-10 in die Studie aufgenommen.

Nur Patienten mit einem Entzugsstärke von mindestens je 3 Punkten im *Banger Score* und in der AWS-Skala zu Untersuchungsbeginn wurden eingeschlossen.

Die Behandlung des Alkoholentzuges wurde bei jedem Patienten ausschließlich mit Clomethiazol durchgeführt und fand gemäß der krankenhausüblichen Routine nach einem Schema mit 6–12 ml (entspricht 1–2 Kapsel) je nach Punktwert im *Banger Score* stündlich, später zwei- oder vierstündlich statt. Die Verabreichung oder Einnahme weiterer Medikamente war mit Ausnahme von niedermolekularem Heparin zur Thromboseprophylaxe sowie Vitaminpräparaten nicht gestattet.

Tabelle 3.1 Demographische und klinische Daten aller Teilnehmer

	Kontrollen	Abstinente Alkoholiker	Patienten im Alkoholentzug
Anzahl der Teilnehmer	20	15	20
Demographische Daten			
Alter (in Jahren)	43,4 ± 11,1	47,5 ± 5,16	44,1 ± 8,0
Bildung			
Hauptschule	8	3	18
höhere Schulbildung	12	2	2
Alkoholkonsum [g/d]	6,14 ± 3,57	297,2 ± 142 (vor Abstinenz)	241 ± 141
Body Mass Index (BMI)	24,91 ± 1,90	24,96 ± 2,10	24,91 ± 3,5
Rauchen [p/y]	18 ± 8,3	34,8 ± 17,6	39,8 ± 14,9
Zeit seit Beginn der			
Alkoholabstinenz [Monate]	n.a.	43,4 ± 17,6	0,0
Clomethiazol [ml]			
Nach 90min (U1)	n.a.	n.a.	20,8 ± 6,9
Nach 24h (U2)	n.a.	n.a.	136,8 ± 35,5

p/y, pack years: Zigarettenpackungen pro Tag multipliziert mit der Anzahl der Jahre, in denen geraucht wurde.

n.a.: nicht anwendbar

3.1.6 Ausschlusskriterien

Alle Personen mit nachweisbaren körperlichen Erkrankungen, insbesondere Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, des peripheren Nervensystems oder mit endokrinologischen Störungen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Insbesondere durften Patienten bei ethyltoxischer Komorbidität wie Leberzirrhose, peripherer Neuropathie oder Zeichen einer Kardiopathie nicht teilnehmen, da eine Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse durch diese Komorbiditäten zu erwarten wäre.

Nicht zugelassen war außerdem eine regelmäßige Medikamenteneinnahme bzw. eine Medikamenteneinnahme innerhalb 24 Stunden vor der ersten Untersuchung.

Alkoholabhängige Probanden mit zusätzlichen psychiatrischen Erkrankungen wie Drogenabhängigkeit oder schädlichem Gebrauch wurden ebenfalls nicht eingeschlossen. Zusätzlich zur körperlichen Untersuchung erfolgte daher bei jedem Patienten ein Routine-EKG, ein Blutbild sowie ein toxikologisches Screening auf Drogen und Medikamente im Blut und Urin.

Als Ausschlusskriterium für die Teilnahme in der Kontrollgruppe galt zudem eine psychische Erkrankung, einschließlich eines starken oder regelmäßigen Alkoholkonsums und einer extremen Nikotinabhängigkeit.

3.1.7 Einverständniserklärung

Zu Beginn der Untersuchung wurden alle Teilnehmer ausführlich mündlich und schriftlich über die Art, Durchführung, Dauer und Zielsetzung der Studie informiert. Alle Probanden gaben ihr mündliches und schriftliches Einverständnis zu dem Protokoll. Die Ethikkommission der FSU Jena erhob zu unserem Vorhaben aus ethischer Sicht keine Bedenken.

3.2 Ablauf der Untersuchungen

3.2.1 Rahmenbedingungen

Das Autonome Nervensystem unterliegt bei Provokation zwangsläufig Veränderungen. Zur besseren Vergleichbarkeit von Studien wurden deshalb standardisierte Untersuchungsbedingungen geschaffen (Malik 1996; Rechlin 1995b).

Die Untersuchungen fanden daher in einem ruhigen sowie angenehm temperierten (22–24 C°) Raum statt. Die Teilnehmer wurden aufgefordert, sich zu entspannen, nicht zu reden, gleichmäßig zu atmen, die Augen geschlossen zu halten und sich so wenig wie möglich zu bewegen.

Autonome Parameter unterliegen zudem einem zirkadianen Rhythmus. Es zeigt sich eine verstärkte Sympathikusaktivität am Morgen, dagegen ein Überwiegen des Parasympathikotonus am Abend und in der Nacht (Bär et al. 2005; Furlan et al. 1989). Um diese Einflüsse zu minimieren, fanden alle Untersuchungen zwischen 14.00 und 22.00 Uhr statt.

Um Messfehler zu vermeiden, wurden alle Teilnehmer aufgefordert, Nikotin und Koffein, schwere körperliche Belastung sowie voluminöse Mahlzeiten bis zu zwei Stunden vor Testbeginn zu vermeiden.

3.2.2 Untersuchungszeitpunkte

Die Patienten im akuten Entzug wurden zu drei verschiedenen Zeitpunkten gemessen:

Die erste Untersuchung (U1) wurde nach stationärer Aufnahme bei maximaler Entzugssymptomatik unmittelbar vor Einnahme der ersten Clomethiazoldosis durchgeführt.

Die zweite Untersuchung (U2) fand unmittelbar nach der zweiten Clomethiazolgabe, etwa 90 Minuten nach U1, statt.

Die dritte und letzte Untersuchung (U3) wurde 24 Stunden nach Beginn der medikamentösen Behandlung durchgeführt.



Die abstinenten Alkoholiker sowie die gesunden Kontrollpersonen wurden jeweils einmalig unter den oben genannten Bedingungen gemessen.

3.2.3 Die Untersuchung

Der Aufzeichnung der Parameter ging eine 10-minütige Adaptationszeit voraus, die der Entspannung der Studienteilnehmer diente. Anschließend wurde das Elektrokardiogramm mittels *Task Force® Monitor* (TFM, *CNSystems®*, Medizintechnik GmbH, Austria) über eine Zeit von 20 Minuten abgeleitet. Die untersuchten Personen wurden gebeten, während der Messung regelmäßig zu atmen, nicht zu sprechen und sich so wenig wie möglich zu bewegen. Die gesamte Testbatterie wurde bei allen Probanden stets in gleicher Weise und Reihenfolge durch denselben Untersucher durchgeführt.

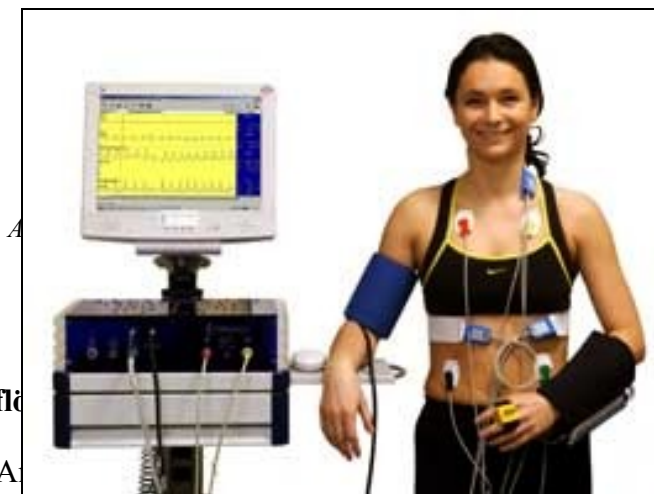
3.3 Beschreibung der Untersuchungsgeräte

3.3.1 Die kardiovaskuläre Untersuchung mit dem *Task Force® Monitor*

Der *Task Force® Monitor* (TFM) ist ein neu entwickeltes, nicht-invasives Monitoringsystem (Abb. 3.1). Es wurde von uns zur Messung relevanter Herz-Kreislauf-Parameter wie Herzrate (HR), Blutdruck (BP), Barorezeptorreflexsensitivität (BRS), kardialer Index (CI), linksventrikuläre Herzarbeit (LVWI) und peripherer Gefäßwiderstand (TPR) verwendet. Bei diesem Gerät werden die oben genannten Parameter bei jedem Herzschlag ermittelt und sowohl als Trend als auch numerisch angezeigt (Fortin et al. 2005). Möglich wird dies durch die Kombination von vier Messmethoden:

Das hochauflösende 6-Kanal EKG,
die *beat-to-beat* Blutdruckmessung,
die oszillometrische Blutdruckmessung,
die Impedanzkardiographie (IKG).

Durch die Analyse von Herzraten- und Blutdruckvariabilität gewährt der TFM Einblicke in die kurzfristigen autonomen Regulationsmechanismen, d.h. in die Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus. So wird es möglich, das Herzkreislaufsystem detailliert zu analysieren und die autonomen Einflüsse auf das kardiovaskuläre System durch das vegetative Nervensystem zu evaluieren.



3.3.1.1 Das hochauflösende

Die 6-Kanal EKG-Analyse (II, III) wird mit vier Spotelektroden aufgenommen. Dabei wird das EKG-Signal mit 1000 Hz, d.h. mit jeder Millisekunde, abgetastet. Auf diese Weise wird durch die sehr exakte Analyse der RR-Intervalle eine zuverlässige Berechnung der Herzratenvariabilität sowie der Baroreflexsensitivität möglich.

3.3.1.2 Die *beat-to-beat* Blutdruckmessung des TFM

Die aufeinander folgenden Blutdruckwerte werden mit Hilfe der *Flying V*-Manschette kontinuierlich für jeden Herzschlag am Zeige- oder Mittelfinger erfasst. Das Prinzip basiert auf der sogenannten *vascular unloading technique* (Penaz 1976). Dabei wird der Finger durchleuchtet und der Blutfluss anhand der Lichtintensität ermittelt. Gleichzeitig wird der Finger mit einer Manschette komprimiert, um den Blutfluss unabhängig von Blutdruckoszillationen linear zu halten. Dazu ist es notwendig, permanent den Druck von außen zu korrigieren, damit die Wandspannung der Gefäße konstant bleibt. Der von außen aufgebrachte Gegendruck entspricht dabei genau dem Druck der Arterien. Durch die entspannt gehaltene Gefäßwand bleibt die Messung unabhängig von Oszillationen (Fortin et al. 2006).

Es werden konzentrische, ineinandergreifende Programmschleifen benutzt, welche die Genauigkeit und Stabilität der Blutdruckmessung verbessern. Jede Schleife entspricht dabei einem eigenen definierten Teil im gesamten Mechanismus: die inneren Kontrollschleifen sind für schnelle Regulationen verantwortlich und liefern nahezu ideale Bedingungen für die äußeren Kontrollschleifen, welche für die Langzeitstabilität des Systems zuständig sind. Dadurch ist es erstmals möglich, nicht-invasive kontinuierliche Blutdruckmessungen durchzuführen (Fortin et al. 2006).

3.3.1.3 Die oszillometrische Blutdruckmessung des TFM

Der durch die Fingermanschette ermittelte Wert ist nicht repräsentativ für den systemischen Blutdruck in den großen Arterien. Daher wird alle 60 Sekunden am kontralateralen Oberarm der oszillometrische Blutdruck mittels Blutdruckmanschette gemessen. So kann der Absolutwert bestimmt und der kontinuierliche Blutdruckwert korrigiert werden (Fortin et al. 2006).

3.3.1.4 Die Impedanzkardiographie (IKG) des TFM

Die IKG-Hardware des TFM beruht auf der traditionellen Vier-Elektroden-Methode (Kubicek et al. 1966; Kubicek et al. 1974; Veigl et al. 1983) und erlaubt neben der Berechnung kardialer Parameter auch die Abschätzung des intrathorakalen Volumens. Es werden hierbei drei große Bandedelektroden folgendermaßen am Patienten platziert: eine im Nacken in Höhe der Glottis und zwei auf dem Brustkorb in Höhe des Xiphoids. Dadurch wird ein homogenes

Feld innerhalb des Thorax erzeugt. Die Abstände zwischen den Elektroden sind standardisiert, was zu einer hohen Reproduzierbarkeit der Messungen führt. Eine konstante Stromstärke I_0 von 350 μA wird bei einer Frequenz von 40 kHz zwischen den beiden äußeren Elektroden eingespeist und die resultierende Spannung $u(t)$ an den beiden inneren Elektroden abgeleitet. Dies ermöglicht die Berechnung der elektrischen Bioimpedanz $Z(t) = u(t) / I_0$ (Fortin et al. 2005) sowie verschiedener hämodynamischer Parameter.

Zahlreiche Studien (z.B. Lababidi et al. 1971; Ritz et al. 1974) wurden zur Evaluierung der mittels IKG gemessenen Parameter durchgeführt, und konnten die Validität der Methode belegen.

3.4 Analysemethoden

Das Autonome Nervensystem (ANS) reguliert als Kontrollorgan den Einfluss verschiedener physiologischer Größen auf das Herzkreislaufsystem und passt deren Funktion an den aktuellen Bedarf des Körpers an. Mit der Herzfrequenzvariabilität (HRV), der Blutdruckvariabilität (BPV), der Baroreflexsensitivität (BRS) und der Impedanzkardiographie (IKG) ist es möglich, Aussagen über Veränderungen innerhalb des ANS zu treffen. Dabei ist die HRV das bisher am häufigsten beschriebene Verfahren.

3.4.1 Parameter der Herzratenvariabilität (HRV)

Die Parameter der Herzratenvariabilität (HRV) spiegeln die Schwankungen der Herzfrequenz um einen Mittelwert wider (van Ravenswaaij-Arts et al. 1993). Diese Schwankungen sind abhängig von parasympathischen und sympathischen Einflüssen auf den Sinusknoten (Birkhofer et al. 2005). Die Wirkung des N. vagus auf das kardiale Gewebe ist dabei rasch und ohne Zeitverlust, die der sympathischen Efferenzen hingegen langsam und modulierend (Esperer et al. 2003).

Die HRV stellt eine wichtige Methode zur Analyse der sympathischen und parasympathischen Einflüsse auf das Herz dar. Eine große HRV spiegelt eine gute Adaptationsfähigkeit des ANS wider. Ein hoher Sympathikotonus verringert die HRV, während ein hoher Vagotonus zu einer Zunahme führt. Eine verminderte HRV tritt bei bestimmten Erkrankungen wie der autonomen Neuropathie, dem Diabetes mellitus, der arteriellen Hypertonie oder der Thyreotoxikose auf. Die HRV ist außerdem als ein Risikoparameter zur Prädiktion arrhythmiebedingter Komplikationen oder Mortalität bei

Patienten nach Myokardinfarkt allgemein anerkannt. Auch bei Patienten, die nicht an einer Herzerkrankung leiden, ist die HRV von prognostischer Wertigkeit hinsichtlich kardialer Ereignisse (Birkhofer et al. 2005).

Am Anfang jeder HRV-Analyse steht die Erzeugung eines RR-Tachogramms. Dafür werden aus dem EKG die R-Zacken bestimmt und daraus die RR-Intervall-Längen (RRI) berechnet. Da zur Bestimmung der HRV-Indizes nur normale Herzaktionen herangezogen werden dürfen, müssen supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen aus dem EKG herausgefiltert werden. So erhält man eine Zeitreihe, die nur aus NN-Intervallen (normal-zu-normal Intervallen) besteht. Je nach Fragestellung wird das EKG über wenige Minuten oder über 24 Stunden aufgezeichnet.

Zur Interpretation der autonomen Parameter können sowohl lineare als auch nicht-lineare Ansätze genutzt werden, wobei wir in unserer Studie beide Ansätze verwendeten. Bei der linearen Berechnung kann die Analyse zum einen im Zeitbereich (*Time Domain Analysis*), zum anderen im Frequenzbereich (*Frequency Domain Analysis*) vorgenommen werden (Malik et al. 1996; Yeragani et al. 1995).

3.4.1.1 Die lineare Analyse der HRV

Die Zeitbereichsanalyse:

Die zeitbasierte Analyse (*Time Domain Analysis*) erfasst Veränderungen der RR-Intervalldauer zwischen zwei erfolgreichen QRS-Komplexen in Abhängigkeit von der Zeit. Das Prinzip beruht im Wesentlichen auf der deskriptiven Statistik von Zeitreihen aus den NN-Intervallen. Hierbei wird die Verteilung der Herzschlagintervalle über der Zeit betrachtet. Die NN-Intervalle werden als Funktion ihres zeitlichen Auftretens in einem Koordinatensystem dargestellt, wobei die Ordinate die Länge der NN-Intervalle anzeigt, während auf der Abszisse die Intervallnummer bzw. die Uhrzeit (Registrierzeit) aufgetragen wird. Die erhaltene Verteilung bildet dann die Basis für die Berechnung aller HRV-Indizes (Esperer et al. 2003).

RMSSD: Ein aussagekräftiger und häufig verwendeter Parameter (Malik et al. 1996) der Zeitbereichsanalyse ist der RMSSD (*Root Mean Squared of Successive Differences*) unter Ruhebedingungen. Er ist definiert als die Quadratwurzel der Abstände aufeinanderfolgender RR-Intervalle und drückt die Änderung der Herzfrequenz von einem Herzschlag zum

nächsten aus. Der RMSSD ist demnach ein Maß für die unterschiedlichen aufeinanderfolgenden RR-Intervalle und repräsentiert efferente parasympathische Aktivität (siehe Tab. 3.2), die hauptsächlich über den N. vagus vermittelt wird (Rechlin 1995a).

Die Frequenzbereichsanalyse:

Die Methode der frequenzbasierten Analyse (*Frequency Domain Analysis*) wurde entwickelt, um die Oszillationen der aufeinanderfolgenden RR-Intervalllängen genauer zu charakterisieren (Malik et al. 1996). Grundlage der frequenzbasierten Auswertung ist die Auffassung des HRV-Signals als modulierte Schwingung, die sich aus verschiedenen RR-Oszillationen zusammensetzt. Die Signale werden vom Zeitbereich in den Frequenzbereich transformiert. Ein Verfahren zur Trennung und Quantifizierung dieser überlagerten Schwingungen ist die Spektralanalyse. Verschiedene Möglichkeiten stehen dafür zur Verfügung. Die Software des *Task Force Monitors®* verwendet den Algorithmus der Adaptiven Autogressiven Parameter (AAR), welcher von Schlögl und Mitarbeitern (1997) sowie Fortin und Mitarbeitern (1998) beschrieben wurde.

In dem resultierenden HRV-Spektrum werden die Schwingungsanteile als spektrale Leistungsdichte gegen die Frequenz aufgetragen. Dabei können verschiedene Frequenzbänder unterschieden werden. Die beiden wichtigsten sind *High Frequency* (HF) und *Low Frequency* (LF).

Die HF drückt efferente parasympathische Aktivität aus. Dies konnte in vielen klinischen und experimentellen Studien gezeigt werden, die mit elektrischer vagaler Stimulation, Muskarinrezeptorblockade oder Vagotomie gearbeitet haben (Malik et al. 1996; Malliani et al. 1991). Eine Verminderung der HF spiegelt somit einen verminderten Parasympathikotonus wider. Die HF deckt sich auch mit Veränderungen der Atemfrequenz, da die dabei entstehende respiratorische Sinusarrhythmie parasympathischer Modulation unterliegt (Agelink et al. 2001; Malik et al. 1996; Rechlin 1995a; Ziegler et al. 1992).

Die LF-Komponente wird bezüglich ihres vegetativen Ursprungs kontrovers diskutiert. Einige Autoren vertreten die Ansicht, dass LF dem Einfluss des Sympathikus unterliegt (Bernasconi et al. 1998; Guzzetti et al.), während in anderen Arbeiten LF sowohl eine sympathische als auch eine parasympathische Komponente zugeschrieben wird (Agelink et al. 2001; Goldstein et al. 1994; Ziegler et al. 1992).

Die Grenzen der Frequenzbänder variieren bei den verschiedenen Autoren, wobei wir uns an den Vorschlägen der *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology* (Malik et al. 1996) orientierten. Die Verteilung der Gesamtpower zu den verschiedenen Frequenzbändern ist nicht statisch, sondern verändert sich in Abhängigkeit der autonomen Modulation am Herzkreislaufsystem (Malik et al. 1996). Die Spektralanalyse gibt Aufschluss darüber, wie sich die Gesamtpower (*Total Power*) über die unterschiedlichen Frequenzen verteilt (Esperer 2003).

Für unsere Studie verwendeten wir folgende Parameter aus dem Bereich der linearen Frequenzanalyse (siehe Tab. 3.2):

HFnu (0,15- 0,40 Hz): HFnu als Parameter der vagalen Aktivität ist die standardisierte Einheit (n.u. = *normalized units*) der HF-Komponente. Dabei wird HF in Beziehung zu der Summe aus HF und LF mittels der Formel $HF_n = HF / (HF + LF)$ gesetzt (Voss et al. 2006).

LF/HF- Ratio: Als Parameter der sympathovagalen Balance dient das Verhältnis von LF zu HF, was durch die LF/HF-Ratio ausgedrückt wird (Malik et al. 1996; Schumacher 2004).

3.4.1.2 Die nicht-lineare Analyse der HRV

Da die efferente Aktivität des ANS ständig durch eine Vielzahl von internen und externen Faktoren moduliert wird, stellt die Analyse der HRV keine einfache linearen, sondern hochkomplexe Systemparameter dar. Für differenziertere wissenschaftliche Fragestellungen sind daher weder die klassische Zeitbereich- noch die Frequenzbereichsanalyse ausreichend. Neuere Methoden der nicht-linearen Analyse ermöglichen eine Beurteilung von Irregularitäten innerhalb der RR-Intervalle, welche der konventionellen Erhebung entgehen (Esperer et al. 2003). So können Parameter abgeleitet werden, die komplexe Vorgänge und ihre Wechselbeziehungen untereinander beschreiben.

Hc (Kompressionsentropie): Ein Beispiel für eine nicht-lineare Analysemethode stellt die Berechnung der Entropie (Komplexität) eines gegebenen Textes oder Datensets dar (siehe Tab. 3.2). Sie ist definiert als der kleinste Algorithmus, der imstande ist, einen Text zu erzeugen (Li et Vitnyi, 1997). Obwohl es theoretisch unmöglich ist, einen derartigen Algorithmus zu entwickeln, stellen Datenkompressoren eine ausreichende Annäherung dar. In dieser Studie verwendeten wir für die verlustfreie Datenkompression den LZ77-Algorithmus,

der von Lempel und Ziv (1977) eingeführt wurde. Dieser Algorithmus wird häufig angewendet, beispielsweise in Datenkompressoren wie *Winzip*[®]. Er basiert auf einer Schiebefenster-technik. Eine Sequenz von Symbolen $x = x_1, x_2, \dots$ mit einer Länge L aus einem gegebenen Alphabet Θ der Größe $|\Theta|$ soll komprimiert werden. Der Algorithmus bewahrt die w zuvor gemessenen kodierten Symbole auf (Schiebefenster der Größe w). Die noch nicht kodierten Symbole werden in einem Zwischenspeicher der Größe b abgelegt. Der Kodierer, welcher an der Stelle p platziert ist, sucht nach der größten Übereinstimmung der Länge n zwischen den noch nicht kodierten Symbolen in dem Zwischenspeicher und den kodierten Symbolen in dem Fenster, beginnend an der Position v . Somit ist die übereinstimmende Symbolfolge durch das Kodieren von n und v verschlüsselt.

Es werden also folgende Schritte durchgeführt:

1. Kodieren der ersten Symbole w ohne Kompression,
2. setzen des Signals p bei $p=w+1$,
3. finden des größten n in der Spanne von $1 \leq n \leq b$ für ein v in der Spanne von $1 \leq v \leq w$,
4. kodieren von n und v in einen monadisch-binären Code und das Symbol $X_{p+n} \in \Theta$ ohne Kompression,
5. setzen des Signals p bei $p=n+1$ und Wiederholen des 3. Schrittes.

Wird die Datenkompression zur HRV-Analyse verwendet, ist die Quelle der Sinusknoten, welcher eine Reihe an RR-Intervallen generiert. Demzufolge besteht das Alphabet Θ aus verschiedenen RR-Intervallen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Alphabet aus einer endlichen Anzahl von Elementen besteht, d.h. gerundete ganze Zahlen verwendet werden).

Zusammenfassend sind in Tab. 3.2 die von uns verwendeten Parameter der HRV, der BPV, der BRS und des IKG dargestellt.

Tabelle 3.2 Die für unsere Studie verwendeten Parameter und ihre Bedeutung

	Parameter	Bedeutung
HRV	HR [Schläge/min]	Herzrate
	RMSSD	vagale Aktivität
	HFnu	vagale Aktivität
	LF/HF-Ratio	sympatho-vagale Balance
	Hc	Entropie, Maß für die Komplexität der HRV
BPV	SBP [mmHg]	systolischer Blutdruck
	DBP [mmHg]	diastolischer Blutdruck
	RMSSD	vagale Aktivität
	HFnu	vagale Aktivität
	LF/HF-Ratio	sympatho-vagale Balance
	Hc	Entropie, Maß für die Komplexität der BRV
BRV	bslope	bradykarde Ereignisse
	tslope	tachykarde Ereignisse
	JSDsym	symmetrische, nicht-lineare Baroreflexdynamik
	JSDdiam	diametrische, nicht-lineare Baroreflexdynamik
IKG	CI	kardialer Index, HZV bezogen auf die Körperoberfläche
	LVWI [mmHg*L/(min*m ²)]	linksventrikuläre Herzarbeit
	TPR [dyne*s/cm ⁵]	Totaler Peripherer Widerstand der Gefäße

3.4.2 Parameter der Blutdruckvariabilität (BPV)

Der Blutdruck unterliegt Schwankungen, welche ebenfalls durch Sympathikus und Parasympathikus reguliert werden, im Verhältnis zur HRV aber wesentlich ausgeprägter sind. Insgesamt stellt die BPV im Vergleich mit der HRV das wesentlich neuere Verfahren dar.

Neben der Analyse des systolischen und diastolischen Blutdrucks verwendeten wir für die BPV die der HRV entsprechenden Parameter, welche in Tab. 3.2 aufgeführt sind.

Analog der HRV wurde aus der Zeitdomäne RMSSD und aus der Frequenzdomäne HFnu sowie die LF/HF-Ratio berechnet. Hc als Maß der Entropie verwendeten wir aus dem Bereich der nicht-linearen Analyse.

3.4.3 Parameter der Baroreflexsensitivität (BRS)

Der Barorezeptorreflex ist ein wesentlicher Bestandteil des kardiovaskulären Regelsystems und kontrolliert das Zusammenspiel von Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen.

3.4.3.1 Die lineare Analyse der BRS

Die Berechnung der Baroreflexsensitivität mittels Sequenzmethode dient der detaillierten Analyse der Interaktion zwischen der Veränderung der Herzfrequenz abhängig vom systolischen Blutdruck (sBP) (Bertinieri et al. 1985). Diese Berechnung besteht aus der Analyse von Blutdruck- und RR-Intervallsequenzen um mindestens drei aufeinanderfolgenden Herzschlägen, in denen ein fortschreitender Anstieg bzw. Abfall des systolischen Blutdrucks (sBP) von mindestens 1mmHg eine Verlängerung (bradykarde Sequenz) bzw. Verringerung (tachykarde Sequenz) des RR-Intervalls von mindestens 5ms zur Folge hat. Die BRS wird im allgemeinen als das Regressionsgefälle aus dem Verhältnis von Änderungen des sBP und der RR-Intervalle berechnet (Schulz et al. 2005). Dabei repräsentiert besonders die bradykarde Sequenz (bslope) der Regressionslinie die klassische spontane Baroreflexsensitivität. Die Untersuchung der tachykarden Sequenz (tslope) ermöglicht es, zusätzliche Informationen über die autonome kardiovaskuläre Regulation, insbesondere über das Verhältnis bradykarder und tachykarder Fluktuationen zu erhalten (siehe Tab. 3.2).

3.4.3.2 Die nicht-lineare Analyse der BRS

Um Herzraten- und Blutdruckdynamik auf eine komplexere Art zu berechnen, wurde eine neue Methode der symbolischen Dynamik (Joint Symbolic Dynamic, JSD) entwickelt (Baumert et al. 2002; Baumert et al. 2005b). In dieser Methode wird die *beat-to-beat* Veränderung der Herzfrequenz und des systolischen Blutdrucks in zwei Symbolsequenzen transformiert. So werden kurze Muster geformt, deren charakteristische Verteilung analysiert wird. Symmetrische Worttypen (JSDsym) reflektieren dabei Baroreflex-typische Muster, d.h. Blutdruckabfälle führen zu einem Anstieg bzw. Blutdruckanstiege zu einem Abfall der Herzfrequenz. Diametrische Worttypen (JSDdiam) entsprechen entgegengesetzten sBP-RR-Verläufen und können als „Fehlen“ einer Baroreflexantwort gedeutet werden (siehe Tab. 3.2). Der Vorteil von JSD gegenüber der Sequenzmethode liegt darin, dass zur Bewertung der Baroreflex-Aktivität alle RR- und sBP-*beat-to-beat* Veränderungen mit Frequenz und Dauer erfasst und so zusätzliche und detaillierte Informationen über lineare und nicht-lineare Beziehungen geliefert werden, wohingegen die Sequenzmethode nur monotone Muster berücksichtigt (Baumert et al. 2002).

3.4.4 Parameter der Impedanzkardiographie (IKG)

Die Impedanzkardiographie (IKG) basiert auf Widerstandsänderungen im Thorax. Wir verwendeten sie, um verschiedene hämodynamische Arbeitsparameter des Herzens nicht-invasiv abzuschätzen.

Folgende Werte wurden von uns aufgezeichnet und berechnet:

Cardiac Index, CI: Aus der Änderung der Impedanz nach der Zeit werden das Schlagvolumen (SV, pro Herzschlag ausgeworfene Blutmenge) und das Herzzeitvolumen ($HZV = SV * HR$) bestimmt. Das Herzzeitvolumen repräsentiert die Menge an Blut, die in einer Minute vom Herz durch den Kreislauf gepumpt wird. Dieses kann bei Belastung um das fünf- bis sechsfache gesteigert werden. Durch Einbeziehung von Größe und Gewicht der Person, an der die Messung durchgeführt wird, durch die Formel $CI = HZV / BSA$ ($BSA = \text{body surface area}$), kann das Herzzeitvolumen auf die Körperoberfläche bezogen werden. So wird der kardiale Index (*Cardiac Index*, CI) ermittelt (siehe Tab. 3.2). Die Leistung des Herzens wird dadurch interindividuell besser vergleichbar (Klinke und Silbernagel 2005).

Left Ventricular Work Index, LVWI: Nach der gleichen Methode wird auch der linksventrikuläre Arbeitsindex (*Left Ventricular Work Index*, LVWI) berechnet.

Der LVWI repräsentiert die Arbeit, die der linke Ventrikel pro Minute bezogen auf die BSA leistet. Er wird mit der Formel $LVWI = \text{const} * (maBP - PAOP) * CI$ berechnet (PAOP: Verschlussdruck der Pulmonalarterie). Dies ist allerdings nur ein geschätzter Wert, da für die genaue Berechnung der PAOP notwendig ist, der mit dieser Methode nicht messbar ist. Er liegt normalerweise zwischen 7 und 12 mmHg und wird beim TFM standardisiert mit 12 mmHg eingestellt.

Totaler Peripherer Widerstand (TPR): Der totale periphere Widerstand ist der systemische Gefäßwiderstand, also der Widerstand der großen und kleinen Gefäße. Der TPR ist ein Frühindikator für arterielle Hypertonie und wird ebenfalls durch das Autonome Nervensystem reguliert. Die Formel lautet $TPW = \text{mittlerer arterieller Blutdruck} / HZV [\text{dyn}]$ und lässt sich nach dem Ohm'schen Gesetz errechnen.

3.5 Statistische Berechnungen

Unsere Studie über die Bedeutung des Autonomen Nervensystems im akuten Alkoholentzug gliedert sich in mehrere Teiluntersuchungen. Dabei wurden Daten von Patienten während des

Entzugs zu drei unterschiedlichen Messzeitpunkten (U1, U2, U3) sowie einer alters- und geschlechtsentsprechenden Gruppe abstinenter Alkoholiker und einem gesunden Kollektiv erhoben, untersucht und miteinander verglichen.

Unsere Daten wurden folgendermaßen statistisch ausgewertet:

Wir verwendeten den Wilcoxon-Test, um die Signifikanzwahrscheinlichkeit einer nicht-parametrischen Verteilung zu berechnen und zu zeigen, dass die erhobenen Parameter der HRV (HR, RMSSD, LF/HF, HFnu, Hc), der BPV (sBP, dBP, RMSSD, LF/HF, HFnu, Hc), der BRS (tslope, bslope, JSDsym, JSDdiam) und der IKG (CI, LVWI, TPR) der Patienten mit der Untersuchungseinheit der abstinenter Alkoholiker bzw. der gesunden Probanden identisch sind.

Eine Signifikanz wurde angenommen bei $p < 0.01$, in Anlehnung an die Bonferroni-Korrektur.

Dabei wurden die erhobenen Daten der autonomen Parameter

- des ersten Untersuchungszeitpunkts (U1) mit denen des gesunden Kollektivs,
- des Untersuchungszeitpunkts zu Beginn der maximalen Entzugssymptomatik (U1) mit den 24 Stunden später erhobenen Untersuchungsergebnissen (U3),
- des ersten Untersuchungszeitpunkts (U1) mit denen der Gruppe der abstinenter Alkoholiker sowie
- die der abstinenter Alkoholiker mit denen des gesunden Kollektivs verglichen.

Des weiteren wurden Korrelationen zwischen den verwendeten Daten der Entzugsskalen sowie zwischen der Intensität der klinischen Symptomatik und verschiedenen Parametern (Hc HRV, JSDsym und LVWI) berechnet.

4 Ergebnisse

Nachfolgend werden die Ergebnisse der mit Hilfe der Entzugsskalen gemessenen Entzugsintensität, der Herzratenvariabilität, der Blutdruckvariabilität, der Baroreflexsensitivität sowie der Impedanzkardiographie bei Patienten im akuten Alkoholentzug zu drei unterschiedlichen Messzeitpunkten (U1, U2, U3) im Vergleich zu einem alters- und geschlechtsentsprechenden Kollektiv abstinenter Alkoholiker sowie einer gesunden Kontrollgruppe dargestellt.

4.1 Entzugsskalen

AWS-Skala: Die initial hohen Punktwerte in der AWS-Skala der Alkoholiker im akuten Entzug zeigten eine signifikante Reduktion unter Behandlung mit Clomethiazol (Abb. 4.1, $p < 0.001$). Dies setzt sich aus einem Rückgang der psychomotorischen ($p < 0.001$) und der vegetativen ($p < 0.0001$) Symptome zusammen.

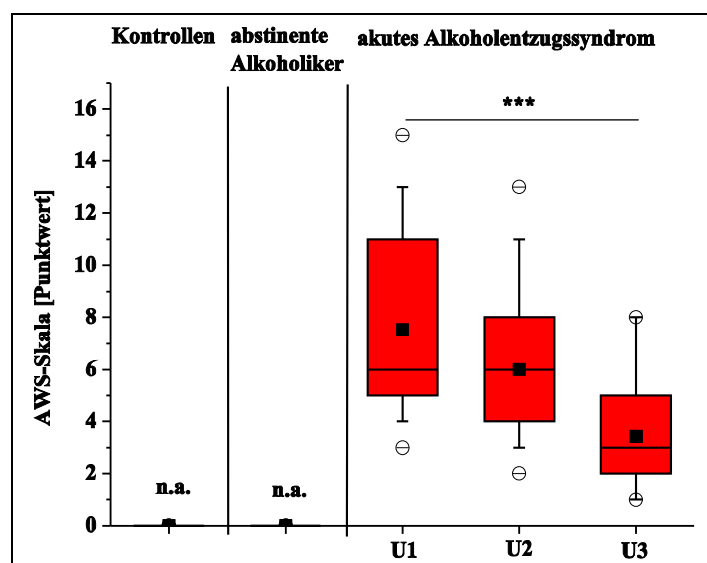


Abb. 4.1 Die AWS-Skala lässt die starke Entzugssymptomatik zu Beginn der Untersuchungen erkennen, die sich unter medikamentöser Behandlung signifikant zurückbildet.

Die grauen Felder in der vorliegenden Graphik stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie reflektiert den Median, ■ den Mittelwert, o 1. und 99. Perzentile, - das Minimum und Maximum der Daten, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, n.a. nicht anwendbar.

Banger Score: Ähnliche Ergebnisse erhielten wir mit dem *Banger Score*, der routinemäßig vom Pflegepersonal in der Psychiatrischen Klinik der FSU Jena durchgeführt wird. Auch hier fielen die initial stark erhöhten Werte im Verlauf der medikamentösen Behandlung signifikant ab (Abb. 4.2, $p < 0.001$).

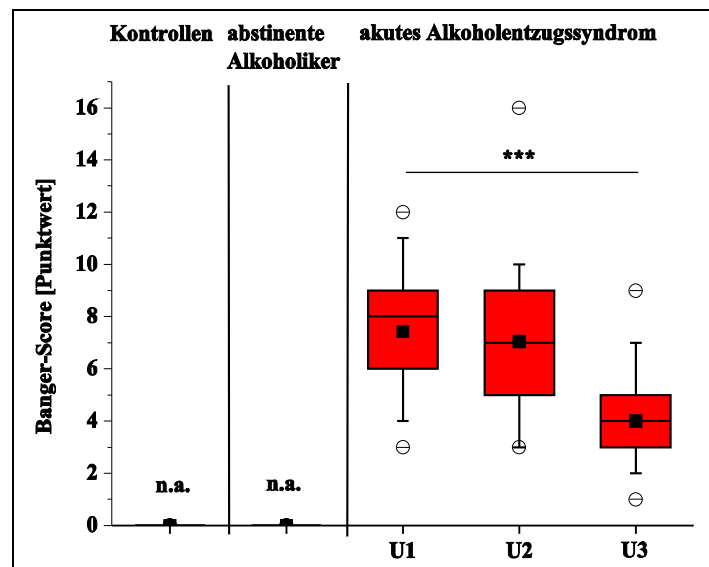


Abb. 4.2 Der Banger Score stellt ebenfalls die erhöhte Entzugssymptomatik zum Aufnahmezeitpunkt dar, die unter Medikation mit Clomethiazol nachlässt.

Die grauen Felder in der vorliegenden Graphik stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie reflektiert den Median, ■ den Mittelwert, o 1. und 99. Perzentile, - das Minimum und Maximum der Daten, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, n.a. nicht anwendbar.

Demgegenüber konnten wir in den anderen beiden Untersuchungsgruppen definitionsgemäß keinen Punktwert in den Entzugsskalen erheben.

4.2 Herzratenvariabilität

4.2.1 Herzrate

Anhand der signifikant erhöhten Herzrate in der Patientengruppe als einem wesentlichen Charakteristikum der Entzugssymptomatik wurde die Schwere der vegetativen Dysbalance im akuten Alkoholentzug deutlich (Abb. 4.3, $p < 0.001$). Diese ließ keine Beeinflussbarkeit durch medikamentöse Behandlung erkennen.

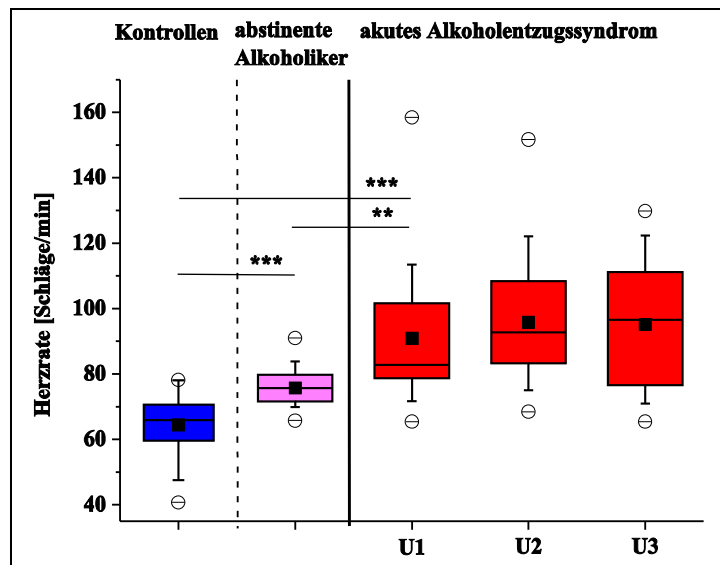


Abb. 4.3 Die Herzfrequenz der Patienten im akuten Alkoholentzug war zu allen Untersuchungszeitpunkten signifikant erhöht und veränderte sich nicht durch die Einnahme von Clomethiazol. Die abstinenten Alkoholiker wiesen gegenüber den Gesunden eine ebenfalls, wenn auch etwas geringer ausgeprägte, gesteigerte Herzrate auf.

Die grauen Felder in der vorliegenden Graphik stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie reflektiert den Median, ■ den Mittelwert, o 1. und 99. Perzentile, - das Minimum und Maximum der Daten, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Allerdings scheint die Ausprägung der Tachykardie nicht ausschließlich auf die Entzugssymptomatik zurückzuführen zu sein, denn die Herzfrequenz in der abstinenten Gruppe war gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv ebenfalls erhöht ($p < 0.001$). Dabei war die Tachykardie geringer ausgeprägt als im Entzug ($p < 0.01$).

4.2.2 Die lineare Analyse der HRV

RMSSD: Die vegetative Dysbalance konnten wir ebenfalls anhand von RMSSD als parasympathischem Parameter der Zeitdomäne darstellen. So zeigte sich in der Entzugsgruppe verglichen mit dem Kontrollkollektiv eine signifikant verringerte Aktivität (Tab. 4.1, $p < 0.001$) ohne dass es zu einer weiteren Veränderung des Parameters unter einer Behandlung mit Clomethiazol kam.

Bei Abstinenz bleiben diese Veränderungen bestehen. Es zeigten sich signifikant niedrigere Werte als in der gesunden Gruppe ($p < 0.01$).

Tabelle 4.1 Parameter der HRV, BPV und BRS, die nicht graphisch dargestellt sind.

	Kontrollen	Abstinente Alkoholiker	Akutes Alkoholentzugssyndrom		
			vor (U1)	1h nach (U2) Clomethiazol	24h nach (U3)
HRV					
RMSSD	35,86 (7,6–82,5)	17,89 (7,2–68,2) ^{††}	16,13 (1,9–32,0) ^{***}	15,99 (1,1–48,3)	11,9 (2,2–44,5)
HFnu	0,3 (0,1–0,7)	0,3 (0,2–0,6)	0,3 (0,1–0,5)	0,2 (0,0–0,6)	0,2 (0,0–0,8)
LF/HF	4,3 (0,4–21,1)	2,0 (0,8–4,2)	3,9 (0,9–11,7)	6,7 (0,7–35,7)	7,2 (0,3–19,2)
BPV					
sBP [mmHg]	127 (111–145)	122 (107–138)	150 (125–208) ^{***, †††}	150 (120–229)	145 (119–200)
RMSSD	1,8 (0,9–3,3)	1,9 (1,0–3,2)	2,0 (1,0–3,6)	2,4 (1,3–4,8)	2,1 (1,2–3,8)
HFnu	0,1 (0,0–0,5)	0,2 (0,1–0,6) ^{††}	0,3 (0,1–0,6) ^{***}	0,3 (0,1–0,5)	0,3 (0,1–0,6)
BRS					
bslope [ms/mmHg]	16,6 (5,2–31,1)	9,5 (3,1–16,1) ^{††}	6,6 (0,0–15,3) ^{***}	5,9 (1,2–18,4)	4,9 (3,2–23,2)
JSDdiam	0,01 (0,001–0,7)	0,03 (0,01–0,07)	0,1 (0,01–0,2) ^{**}	0,1 (0,01–0,2)	0,1 (0,01–0,2)

^{**} Signifikanzniveau im Vergleich mit der Kontrollgruppe ($p < 0.01$)

^{***} Signifikanzniveau im Vergleich mit der Kontrollgruppe ($p < 0.001$)

^{††} Signifikanzniveau im Vergleich mit der Kontrollgruppe ($p < 0.01$)

^{†††} Signifikanzniveau im Vergleich mit der Kontrollgruppe ($p < 0.001$)

HFnu, LF/HF-Ratio: Erstaunlicherweise waren diese autonomen Veränderungen trotz ausgeprägter Tachykardie im Patientenkollektiv nicht mit den Parametern der Frequenzdomäne der HRV darstellbar. Weder für HFnu als Parameter der parasympathischen Aktivität noch für die LF/HF-Ratio, die die sympathisch-parasympathische Balance

ausdrückt, konnten signifikante Unterschiede innerhalb der verschiedenen Untersuchungsgruppen beobachtet werden (Tab. 4.1).

4.2.3 Die nicht-lineare Analyse der HRV

Hc: Die veränderte Aktivität des Autonomen Nervensystems im Entzug drückte sich auch in einer veränderten Komplexität der Herzratenvariabilität aus.

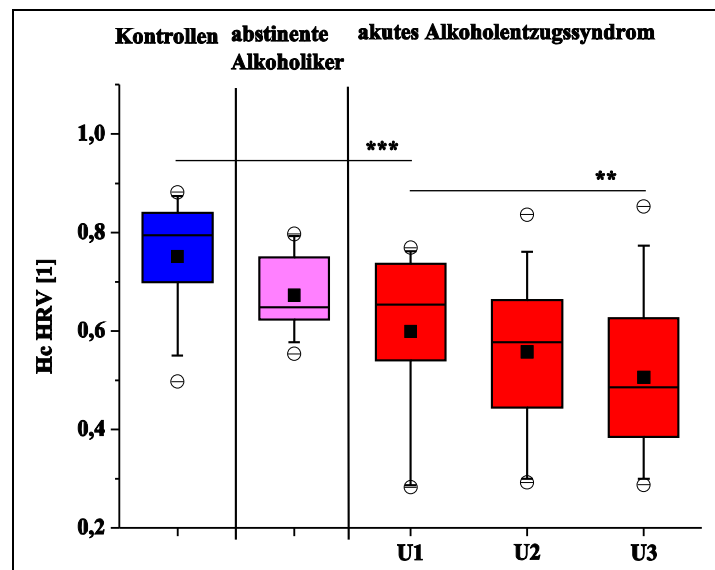


Abb. 4.4 Hc als ein Maß der Komplexität in der HRV war im Entzug zum Aufnahmezeitpunkt signifikant vermindert und reduzierte sich zusätzlich unter medikamentöser Behandlung. Der Wert bei Abstinenz gegenüber der gesunden Kontrollgruppe war hingegen nur tendenziell erniedrigt.

Die grauen Felder in der vorliegenden Graphik stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie reflektiert den Median, ■ den Mittelwert, o 1. und 99. Perzentile, - das Minimum und Maximum der Daten, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Die nicht-lineare Entropie Hc der Alkoholiker im Entzug war im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe zu allen Untersuchungszeitpunkten signifikant reduziert (Abb. 4.4, $p < 0.001$), wobei sich hier unter einer Medikation mit Clomethiazol sogar noch ein zusätzlicher Rückgang zeigte ($p < 0.01$).

Bei Abstinenz scheint dieser Parameter tendenziell erniedrigt zu bleiben, ohne dass dies durch eine signifikante Differenz gegenüber den anderen Kollektiven belegt werden konnte.

4.3 Blutdruckvariabilität

4.3.1 Der systolische und der diastolische Blutdruck

Anhand der Höhe des Blutdrucks als weiteren wesentlichen Inhalt der Entzugsskalen wurde entsprechend der Herzrate die gravierende autonome Dysbalance deutlich.

Im akuten Alkoholentzug war der systolische (Tab. 4.1, $p < 0.001$) und der diastolische Blutdruck (Abb. 4.5, $p < 0.001$) verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöht. Dabei konnten wir, entsprechend den Ergebnissen zur Herzrate, keine Beeinflussung der extrem hypertonen Werte unter Medikation mit Clomethiazol feststellen.

Die Blutdruckhöhe bei Abstinenz war mit der der Kontrollen vergleichbar, so dass die Schädigung des vaskulären Systems weniger lang zu persistieren scheint.

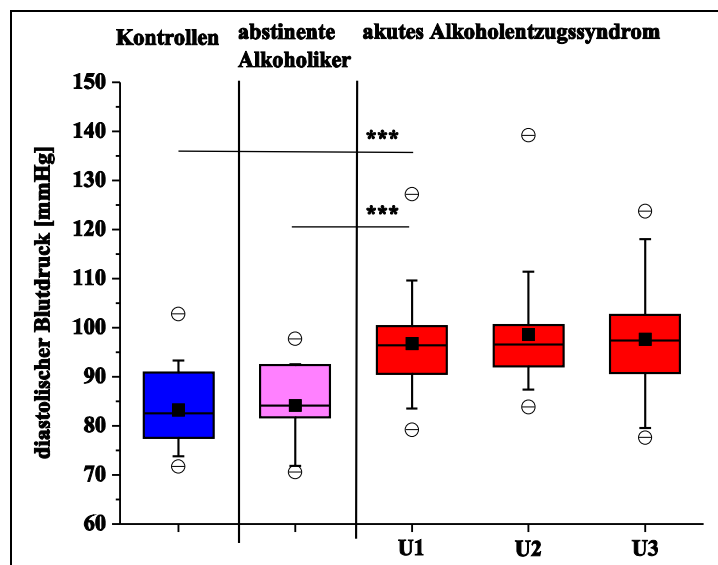


Abb. 4.5 Der Blutdruck (hier repräsentativ der diastolische Blutdruck dargestellt) war ähnlich der HR im Entzugskollektiv signifikant erhöht. Bei Abstinenz normalisieren sich die Werte wieder.

Die grauen Felder in der vorliegenden Graphik stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie reflektiert den Median, ■ den Mittelwert, o 1. und 99. Perzentile, - das Minimum und Maximum der Daten, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

4.3.2 Die lineare Analyse der BPV

RMSSD: Der RMSSD der Blutdruckvariabilität lieferte uns im Gegensatz zu dem entsprechenden Parameter der HRV weder im akuten Entzug noch bei Abstinenz Hinweise auf ein verändertes vegetatives Niveau (Tab. 4.1).

HFnu: Die HFnu-Komponente der Blutdruckvariabilität spiegelt die anhand von Herzfrequenz und Blutdruck beobachteten autonomen Veränderungen im akuten Entzug und bei Abstinenz wider. Allerdings sind die im Entzug (Tab. 4.1, $p < 0.001$) und etwas geringer ausgeprägt bei Alkoholabstinenz ($p < 0.01$) beobachteten erhöhten Werte eher Ausdruck einer Zunahme parasymphathischer Aktivität.

LF/HF-Ratio: Auch die LF/HF-Ratio der Blutdruckvariabilität lieferte der HFnu der PBV vergleichbare Resultate:

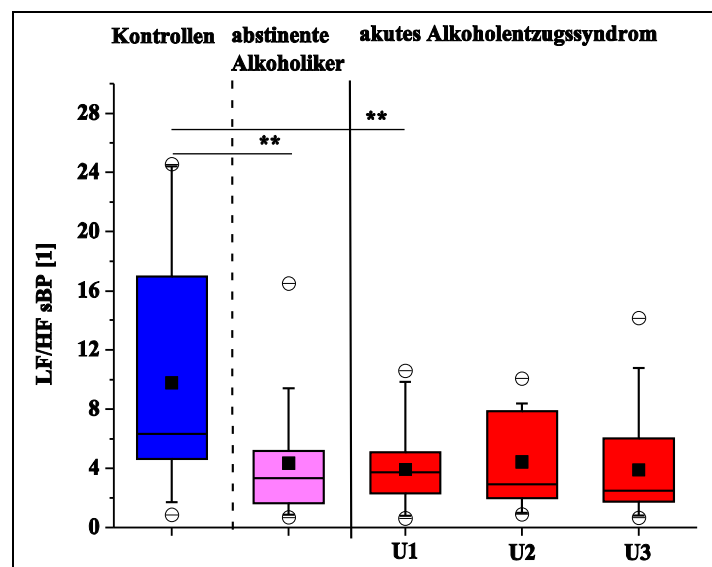


Abb. 4.6 Die LF/HF-Ratio des systolischen Blutdrucks als Maß für die sympathisch-parasympathische Balance war im akuten Alkoholentzug gegenüber der Kontrollgruppe signifikant reduziert. Eine ähnliche Verminderung zeigte sich im Stadium der Abstinenz. Die grauen Felder in der vorliegenden Graphik stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie reflektiert den Median, ■ den Mittelwert, o 1. und 99. Perzentile, - das Minimum und Maximum der Daten, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Die im Entzug (Abb. 4.6, $p < 0.01$) und bei Abstinenz ($p < 0.01$) beobachteten niedrigen Werte weisen zwar auf eine Veränderung innerhalb des vegetativen Nervensystems hin, liefern aber eher Hinweise auf einen erhöhten Vago- bzw. einen erniedrigten Sympathikotonus.

4.3.3 Die nicht-lineare Analyse der BPV

Hc: Auch mittels Kompressionsentropie Hc der BPV war, im Gegensatz zu den Messungen der HRV, weder eine Veränderung der Entropie im Entzug noch bei Abstinenz darstellbar (Abb. 4.7).

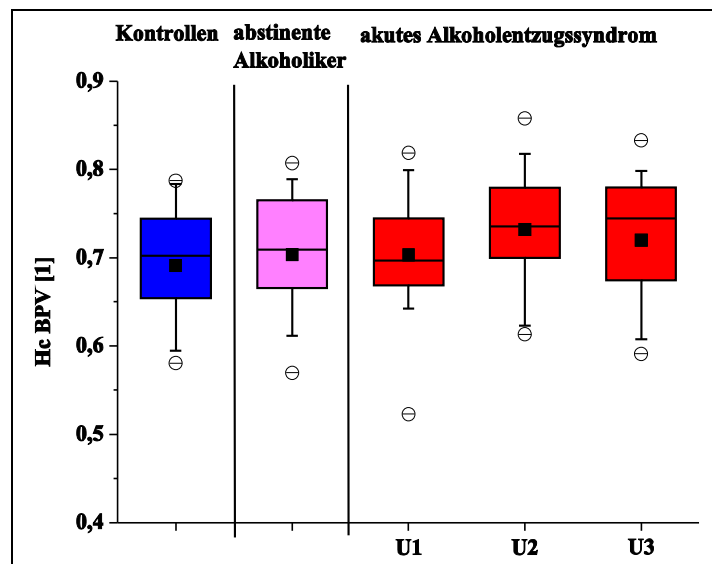


Abb. 4.7 Hc als Maß für die Komplexität der BPV veränderte sich weder im Entzug noch bei Abstinenz gegenüber der Kontrolleinheit. Die grauen Felder in der vorliegenden Graphik stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie reflektiert den Median, ■ den Mittelwert, o 1. und 99. Perzentile, - das Minimum und Maximum der Daten, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

4.4 Baroreflexsensitivität

4.4.1 Die lineare Analyse der BRS

bslope, tslope: Im Gegensatz zu den Ergebnissen der BPV, die die Beobachtungen der mittels HR und BP beobachteten vegetativen Dysregulationen nur teilweise stützten, zeigten sich in der Baroreflexsensitivität erhebliche Differenzen zwischen den verschiedenen Untersuchungseinheiten.

Die bei den Entzugspatienten signifikant reduzierte Sensitivität für bradykarde (Tab. 4.1, $p<0.001$) und tachykarde (Abb. 4.8, $p<0.001$) Ereignisse weist auf gravierende Veränderungen in der Aktivität des Autonomen Nervensystems hin. Unter Medikation nahm die Sensitivität der tslopes sogar noch weiter signifikant ab ($p<0.01$).

Diese Dysregulationen scheinen bei Abstinenz fortzubestehen, da auch in diesem Stadium eine ausgeprägte Verminderungen von bslope (je $p<0.01$) und tslope (je $p<0.01$) darstellbar ist.

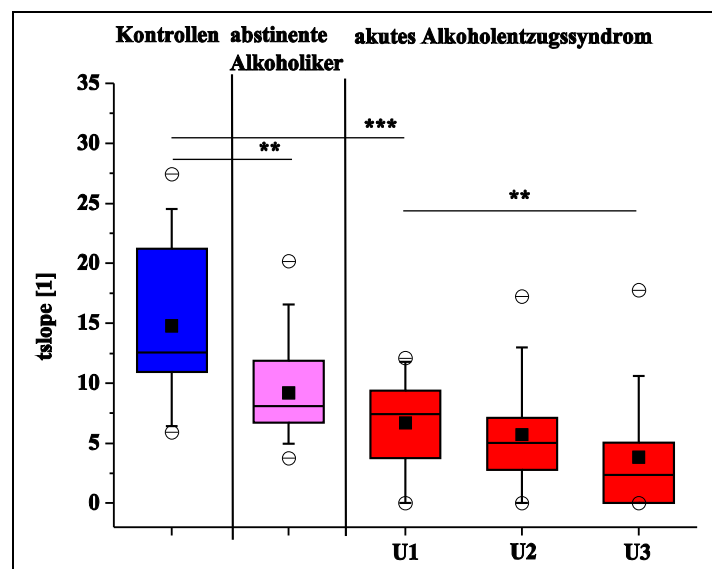


Abb. 4.8 Die Baroreflexsensitivität zeigte im Entzug gravierende Dysregulationen mit einer signifikanten Abnahme der tachykarden Ereignisse, die sich unter Einnahme von Clomethiazol noch verstärkten. Auch bei Abstinenz war eine Reduktion gegenüber den Gesunden darstellbar.

Die grauen Felder in der vorliegenden Graphik stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie reflektiert den Median, ■ den Mittelwert, o 1. und 99. Perzentile, - das Minimum und Maximum der Daten, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$.

4.4.2 Die nicht-lineare Analyse der BRS

JSDsym, JSDdiam: Eine Dysregulation innerhalb der Baroreflexsensitivität im akuten Entzug war außerdem in der nicht-linearen Berechnung von JSDsym und JSDdiam darstellbar. Beide Parameter waren im Vergleich mit der gesunden Untersuchungseinheit signifikant reduziert (Abb. 4.9, $p < 0.001$ bzw. Tab. 4.1, $p < 0.01$), ohne eine Beeinflussbarkeit durch medikamentöse Behandlung zu zeigen.

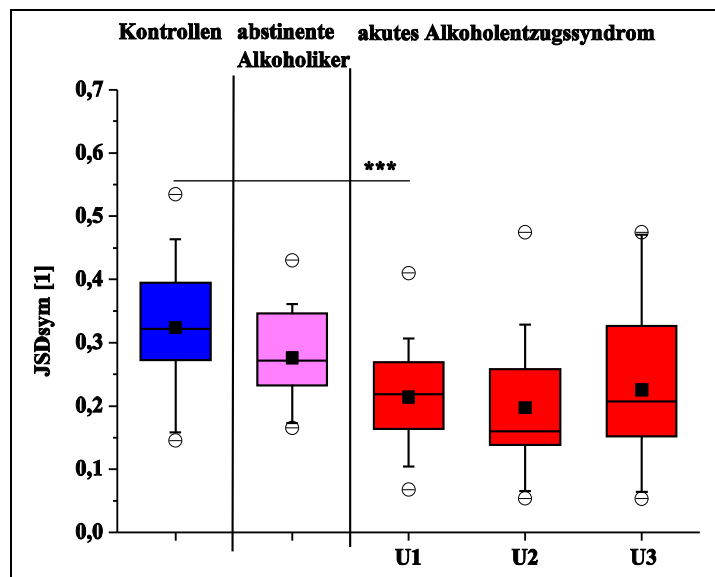


Abb. 4.9 Mittels JSDsym konnten ebenfalls massive Dysregulationen der Baroreflexsensitivität im akuten Entzug dargestellt werden. Diese waren in der abstinenten Gruppe nicht mehr nachweisbar. Die grauen Felder in der vorliegenden Graphik stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie reflektiert den Median, ■ den Mittelwert, o 1. und 99. Perzentile, - das Minimum und Maximum der Daten, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Bei Abstinenz scheinen diese Veränderungen tendenziell fortzubestehen, ohne dass dies signifikant belegt werden konnte.

4.5 Impedanzkardiographie

CI: Mit Hilfe der Impedanzkardiographie konnte die erhöhte Herzarbeit im Alkoholentzug dargestellt werden. Ein auf die Körperoberfläche bezogenes deutlich erhöhtes kardiales Auswurfvolumen in der Patientengruppe (CI, Abb. 4.10, $p < 0.001$) zeigte bei medikamentöser Therapie eine signifikante Reduktion ($p < 0.001$).

Bei Abstinenz scheint ein tendenziell erhöhter kardialer Index bestehen zu bleiben, allerdings konnten wir dies nicht mittels Signifikanzberechnung nachweisen.

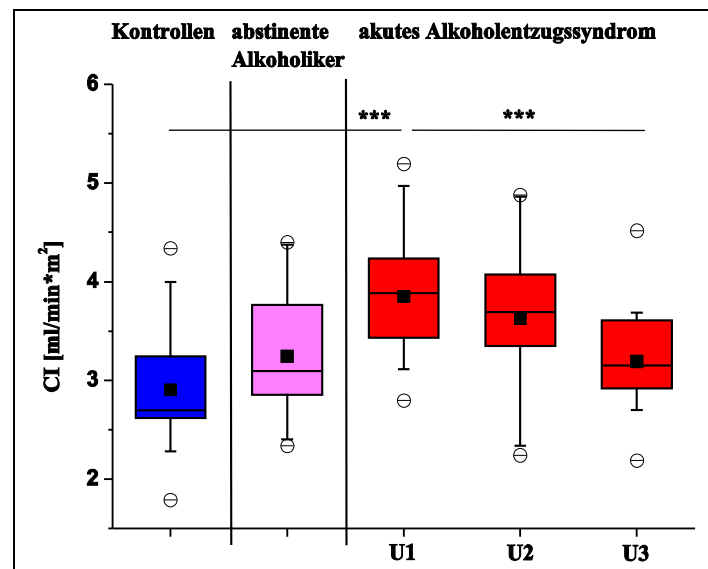


Abb. 4.10 Der Cardiac Index, den wir mittels IKG erhielten, war zum Zeitpunkt U1 signifikant erhöht, nahm aber unter Medikation wieder ab. Der Wert bei Abstinenz entsprach rechnerisch dem der Gesunden. Die grauen Felder in der vorliegenden Graphik stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie reflektiert den Median, ■ den Mittelwert, o 1. und 99. Perzentile, - das Minimum und Maximum der Daten, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

LVWI: In ähnlicher Weise war der linksventrikuläre Arbeitsindex LVWI als Ausdruck der Herzarbeit in der Patientengruppe zum Aufnahmezeitpunkt signifikant erhöht (Abb. 4.11, $p < 0.001$). Dieser reduzierte sich wieder während des klinischen Aufenthalts ($p < 0.001$) bis zur Normalisierung bei Abstinenz.

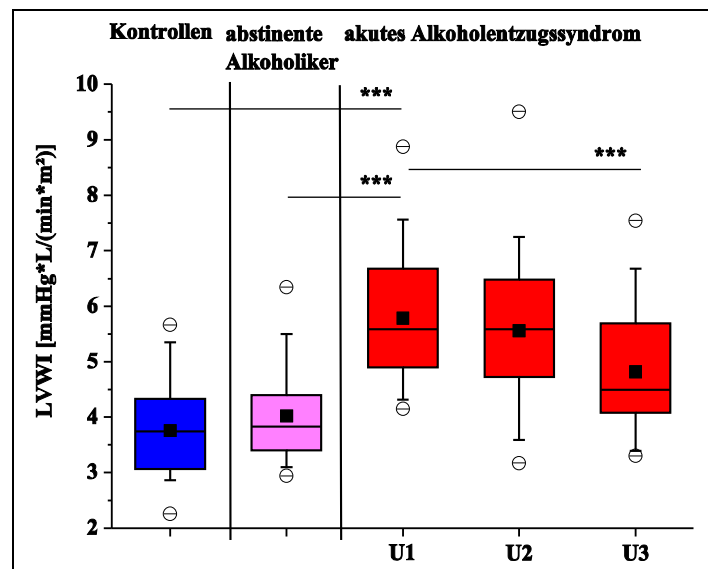


Abb. 4.11 LVWI stellt die im Entzug anfangs erhöhte linksventrikuläre Herzarbeit dar, die unter Einnahme von Clomethiazol eine signifikante Rückbildung zeigt. Ähnlich der CI war auch hier im abstinenten Kollektiv keine Veränderung gegenüber der Kontrollgruppe darstellbar.

Die grauen Felder in der vorliegenden Graphik stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie reflektiert den Median, ■ den Mittelwert, o 1. und 99. Perzentile, - das Minimum und Maximum der Daten, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

TPR: Einen wesentlichen Unterschied des totalen peripheren Widerstands TPR zwischen den unterschiedlichen Kollektiven konnten wir nicht finden (Abb. 4.12). Allerdings stieg der Widerstand während des Alkoholentzugs signifikant an ($p < 0.001$).

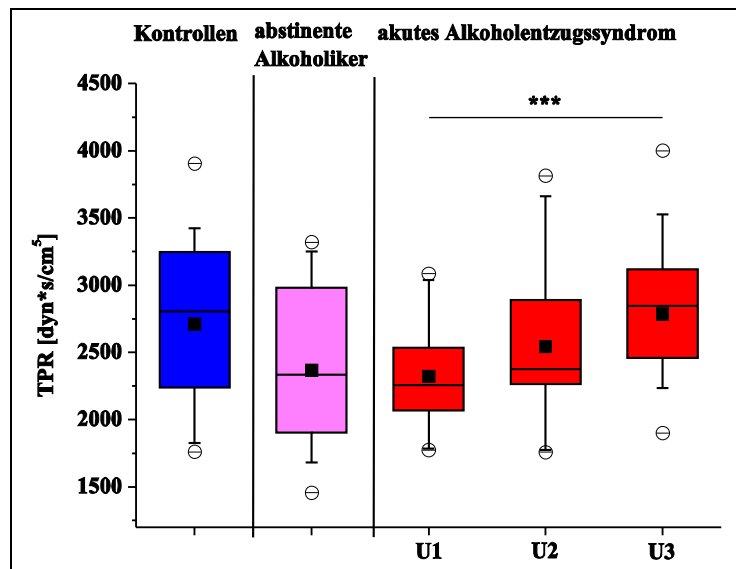


Abb. 4.12 Der totale periphere Widerstand zeigte zu Beginn des Entzugs tendenziell eine Verringerung und erhöhte sich unter medikamentöser Behandlung. Eine Veränderung bei Abstinenz im Vergleich zu den Gesunden war nicht zu beobachten.

Die grauen Felder in der vorliegenden Graphik stellen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, die horizontale Linie reflektiert den Median, ■ den Mittelwert, o 1. und 99. Perzentile, - das Minimum und Maximum der Daten, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

4.6 Korrelation der autonomen Parameter mit den Alkoholentzugssymptomen

Im Vergleich der autonomen Parameter mit den Alkoholentzugssymptomen fanden wir eine hochsignifikante Korrelation zwischen den Werten des *Banger Scores* und denen der AWS-Skala ($r=0.839$, $p<0.0001$). Aufgrund dessen beschränkten wir uns in der Auswertung auf den Vergleich der autonomen Parameter mit der AWS-Skala.

Es zeigte sich, dass eine mittels AWS-Skala gemessene, stark ausgeprägte Entzugssymptomatik mit einer hohen Reduktion der gemessenen Komplexität der HRV assoziiert ist (Abb. 4.13, $r=-0.35$, $p<0.003$).

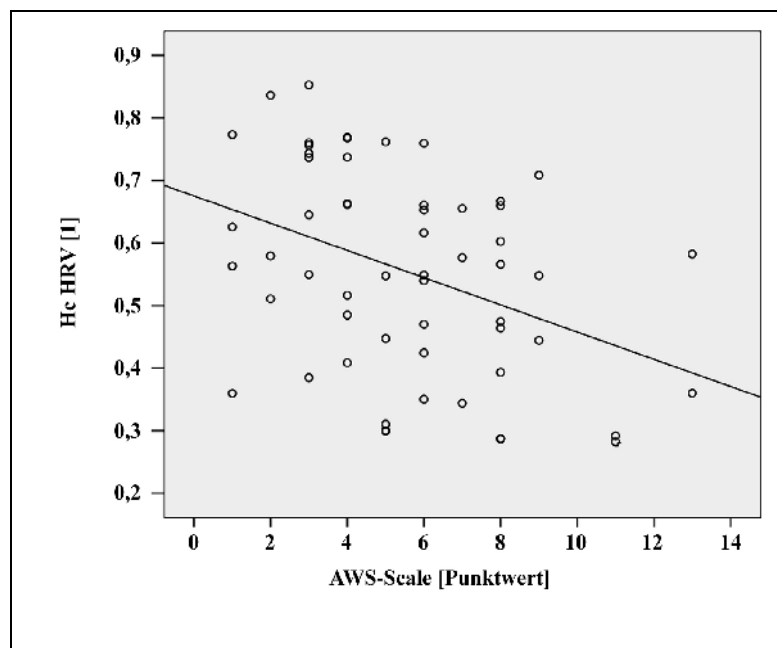


Abb. 4.13 Es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der mit der AWS-Skala gemessenen Intensität der Entzugssymptome und der Entropie der Herzratenvariabilität.

Des weiteren besteht eine negative Korrelation zwischen JSDsym und der AWS-Skala (Abb. 4.14, $r=-0.37$, $p<0.005$). Dies macht eine stärkere Reduktion der Baroreflexsensitivität bei höherer Entzugssymptomatik deutlich.

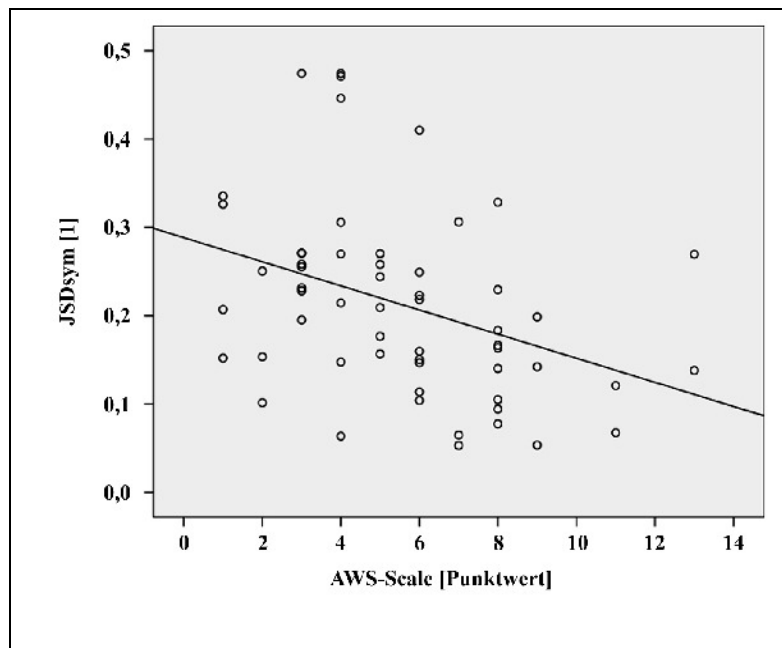


Abb.4.14 JSDsym als Ausdruck der Baroreflex-typischen Antwort im Sinne einer Abnahme der Herzfrequenz bei Blutdruckanstieg war um so stärker reduziert, je ausgeprägter die Entzugssymptomatik war.

Dagegen war bei ausgeprägter Entzugssymptomatik der linksventrikuläre Arbeitsindex als Ausdruck der Herzarbeit stark erhöht (Abb. 4.15).

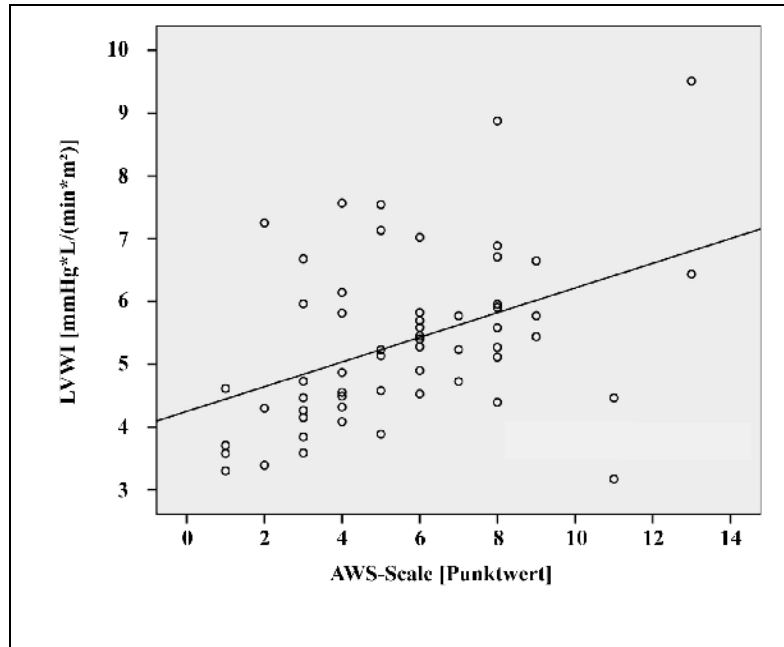


Abb. 4.15: Der linksventrikuläre Arbeitsindex LVWI korrelierte positiv mit der Schwere der Entzugssymptomatik.

5 Diskussion

Ein Entzugssyndrom entwickelt sich nach abrupter Beendigung eines regelmäßigen und langanhaltenden Alkoholkonsums bei Alkoholabhängigkeit. Zum einen ist es charakterisiert durch vegetative Symptome wie psychomotorische Unruhe, Tremor, Hyperhidrosis und Angst. Zum anderen treten mit Tachykardie und arterieller Hypertonie insbesondere hämodynamische Veränderungen auf. Ziel unserer Studie war es, das Autonome Nervensystem im akuten Entzug mit Hilfe der Herzraten- und Blutdruckvariabilität (HRV, BPV), der Baroreflexsensitivität (BRS) sowie der Impedanzkardiographie (IKG) unter Verwendung von linearen und nicht-linearen Methoden zu beschreiben. Weiterhin sollte die Wirkung von Clomethiazol auf die von uns verwendeten Parameter untersucht werden.

Die Ergebnisse spiegeln die autonome Dysregulation im Alkoholentzug wider. Wir konnten gravierende vegetative und kardiovaskuläre Veränderungen im akuten Entzug bei relativ raschem Rückgang der klinischen Symptome unter medikamentöser Behandlung mit Clomethiazol zeigen. Weiterhin wurde aber auch deutlich, dass das autonome kardiovaskuläre System bei langjähriger Alkoholabhängigkeit trotz Abstinenz beeinträchtigt bleibt.

5.1 Veränderungen der Herzratenvariabilität (HRV) im Alkoholentzug

5.1.1 Veränderungen der Herzrate

Die ausgeprägte Tachykardie, die wir bei Patienten im akuten Alkoholentzug zeigen konnten, deckt sich mit den Ergebnissen früherer Studien und ist ein wesentliches Charakteristikum psychometrischer Entzugsskalen wie dem *Banger Score* oder der AWS-Skala.

In Übereinstimmung mit früheren Studien interpretieren wir die Ergebnisse im Sinne einer Dysbalance autonomer Einflüsse im akuten Stadium zugunsten eines erhöhten Sympathikotonus. Es konnte in verschiedenen Untersuchungen im akuten Alkoholentzug eine hohe Konzentration von Noradrenalin (NA) gezeigt werden (Ahtee et Svartström-Faser 1975; Roccataglia et al. 1980). Der Umsatz von NA im Hirnstamm nimmt ebenfalls zu (Eisenhofer et al. 1990). Dabei korreliert die Konzentration im zerebrospinalen Liquor positiv mit der Entzugssymptomatik. Des weiteren besteht eine positive Korrelation mit der Herzrate und dem Blutdruck (Hawley et al. 1994; Potter et al. 1984). 10 Tagen nach Beginn des Entzugs konnte eine signifikante Reduktion der 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol- (MHPG)

Konzentration beobachtet werden, wodurch die Vermutung eines im Entzug erhöhten und mit nachlassender Symptomatik verringerten Sympathikotonus unterstützt wird (Linnoila et al. 1987).

Nutt und Mitarbeiter (1988) gehen davon aus, dass die Zunahme der noradrenergen Aktivität im akuten Alkoholentzug möglicherweise durch eine reduzierte $\alpha 2$ -adrenerge Autorezeptorinhibition bedingt ist. Diese persistiert bis zur klinischen Besserung (Glue et al. 1989). Smith und Mitarbeiter (1990) konnten zeigen, dass, verglichen mit gesunden Probanden, die Anzahl der $\alpha 2$ -Rezeptoren im Entzug vermindert ist. Dabei wird die Abnahme der adrenergen Rezeptoren von einem Rückgang der Plasmakonzentration an Noradrenalin begleitet.

Der Einsatz der β -Rezeptorenblocker Timolol und Propranolol führte zu einer Reduktion der Tachykardie (Carlsson 1971; Potter et al. 1984). Dies verdeutlicht den sympathikotonen Einfluss auf das Alkoholentzugssyndrom.

Diese Studien belegen die Bedeutung der sympathikotonen Regulation für die Symptomatik des Alkoholentzugs. Allerdings hat Ethanol bekanntermaßen unzählige Wirkungen auf den menschlichen Körper. Ein weiteres Ziel unserer Studie war daher, zwischen den chronischen ethyltoxischen Schäden und der Wirkung des akuten Entzugs auf die ermittelten Parameter zu differenzieren. Wir näherten uns dieser Frage durch Einschluss einer zusätzlichen Gruppe abstinenter Alkoholiker. Bei Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass sich die Herzrate bei Abstinenz nicht vollständig normalisiert, sondern im Vergleich zu den gesunden Probanden erhöht bleibt. Offenbar persistiert auch nach Beendigung des Alkoholkonsums ein verstärkter Sympathikotonus.

Jahrelange Alkoholabhängigkeit führt zu ausgeprägten peripher-neurologischen Schäden, wobei auch der N. vagus geschädigt wird. Nach dem Diabetes mellitus ist chronischer Alkoholismus die zweithäufigste Ursache einer Polyneuropathie (PNP). Agelink und Mitarbeiter (1998b) konnten zeigen, dass ein Viertel der alkoholabhängigen Patienten Zeichen einer kardialen Neuropathie aufweisen. Dabei ist das Autonome Nervensystem bei einer ethyltoxischen PNP häufiger und zum Teil stärker betroffen als gemeinhin angenommen. Studien belegen eine starke Mitbeteiligung des N. vagus sowie des sympathischen Grenzstrangs (Neundörfer 2001). Matikainen und Mitarbeiter (1986) konnten zeigen, dass Störungen schon nachweisbar sind, bevor Symptome einer PNP auftreten. Obwohl wir jeden Patienten mit klinischen Zeichen einer PNP aus unserer Studie

ausschlossen, ist es möglich, dass die langjährige Alkoholabhängigkeit zu Schäden an autonomen Strukturen geführt hat, die eine Änderung der nervalen Einflüsse zugunsten des Sympathikus auf das kardiale System zur Folge haben. Dies ist insofern besonders bedeutsam, da Johnson und Robinson (1988) in einer Langzeituntersuchung nachweisen konnten, dass Patienten mit einer kardialen Neuropathie eine deutlich höhere Mortalität haben. Allerdings gibt es auch Hinweise darauf, dass die vagale Neuropathie bei Alkoholkarenz partiell rückbildungsfähig ist (Tan et al. 1984).

Neben der PNP sind weitere ethyltoxische Schäden beschrieben worden, die Einfluss auf die von uns gemessenen Parameter haben. So spielt unter physiologischen Bedingungen das ZNS eine wichtige Rolle bei der Regulierung autonomer Prozesse. Es gibt eindeutige Hinweise auf eine Störung zentraler Strukturen bei chronischem Ethanolkonsum, wie auch das Wernicke-Korsakoff-Syndrom zeigt. Nach Untersuchungen von Tugnoli und Mitarbeiter (1999) ist eine auffallend häufige Hyperhidrosis der Akren sehr wahrscheinlich zentralen Ursprungs, so dass ein Zusammenhang zwischen veränderten Hirnstrukturen und der Dysfunktion autonomer Prozesse plausibel erscheint.

Demzufolge führen im Entzug verschiedene Ursachen zu den Veränderungen der autonomen Parameter: Zum einen besteht eine akute sympathikoton vermittelte autonome Dysregulation, zum anderen bewirkt langjähriger Alkoholkonsum eine chronische Schädigung des Nervensystems. Daher gehen wir davon aus, dass die Tachykardie im Entzug additiv durch akute und chronische autonome Einflüsse bedingt ist.

5.1.2 Veränderungen der Parameter der HRV

Unsere Vermutung einer autonomen Dysregulation im Entzug wird unterstützt durch die Ergebnisse der HRV-Analyse. Sie ist definiert als die Anzahl der Herzfrequenzschwankungen um den Mittelwert der Herzfrequenz (Ravenswaaij et al. 1993). Sie wird aus der von Schlag zu Schlag variierenden Herzrate ermittelt und ist abhängig von vagalen und sympathischen Einflüssen auf den Sinusknoten (Birkhofer et al. 2005). Die efferenten Vagusfasern üben dabei einen schnellen, die sympathischen Efferenzen dagegen einen langsameren und modulierenden Effekt auf die Herzfrequenzschwankungen aus (Esperer et al. 2003).

Die Parameter der HRV können unter verschiedenen Bedingungen verändert sein. Dabei gilt eine große HRV als Hinweis für eine hohe Adaptationsfähigkeit des ANS. Ist die Aktivität

des sympathischen Autonomen Nervensystems erhöht, führt dies zu einer Verminderung der HRV. Diese Imbalance des ANS tritt bei bestimmten Erkrankungen mit autonomer Neuropathie wie z.B. beim Diabetes mellitus auf. Bereits im Jahre 1987 konnte ein starker Zusammenhang zwischen einer verminderten HRV und einer erhöhten Mortalität nach Myokardinfarkt nachgewiesen werden (Kleiger et al. 1987). In den letzten Jahren stieg die Bedeutung der HRV bei der Risikoanalyse bezüglich der Prädiktion arrhythmiebedingter Komplikationen und der Mortalität bei Patienten nach Myokardinfarkt und mit Herzinsuffizienz. Die HRV besitzt aber auch bei Menschen, die nicht an einer Herzerkrankung leiden, prognostische Wertigkeit hinsichtlich der Eintretenswahrscheinlichkeit kardialer Ereignisse (Birkhofer et al. 2005).

Die RMSSD der HRV als allgemein anerkannter linearer Parameter der efferenten parasympathischen Modulation, welche durch den N. vagus vermittelt wird, war im Entzug signifikant erniedrigt. Auch bei Alkoholabstinenz zeigte sich gegenüber der gesunden Kontrollgruppe eine Reduktion, die aber insgesamt geringer ausgeprägt war als im akuten Stadium. Diese Supprimierung des Parasympathikotonus deckt sich sowohl mit einer nachgewiesenen Tachykardie im Entzug und bei Abstinenz als auch mit den Ergebnissen früherer Studien, die einen ursächlich erhöhten Sympathikotonus zeigten und könnte einen Hinweis für die erhöhte Mortalität bei Alkoholabhängigkeit liefern.

Durch die Verwendung der Kompressionsentropie H_c als nicht-linearen Parameter der HRV ergeben sich weitere Möglichkeiten, autonome Dysfunktionen zu charakterisieren (Baumert et al. 2004). So konnten wir erstmalig mittels dieser Methode Aussagen zur Komplexität der Herzratenregulation bei Alkoholabhängigkeit im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv treffen. Hohe Entropiewerte deuten auf eine hohe Komplexität des Nervensystems hin (Baumert et al. 2004; Mujica-Parodi et al. 2005). Es zeigte sich eine herabgesetzte Komplexität der HRV im Entzug, die positiv mit der Symptomatik korrelierte. Dies unterstützt unsere Ergebnisse einer eingeschränkten autonomen Modulation im Entzug.

5.2 Veränderungen der Blutdruckvariabilität (BPV) im Alkoholentzug

5.2.1 Veränderung des arteriellen Blutdrucks

Entsprechend der Herzrate war in unseren Untersuchungsergebnissen der systolische und der diastolische Blutdruck als wesentliche Bestandteile der Alkoholentzugsskalen im Patientenkollektiv als Hinweis auf ein Überwiegen des Sympathikotonus bei der autonomen Regulation signifikant erhöht. Hingegen zeigte der Vergleich zu den von uns untersuchten Kontrollen, dass sich die arterielle Hypertonie bei Abstinenz wieder normalisierte. Offenbar persistiert die Schädigung der vaskulären Regulation im Vergleich zu den kardialen Veränderungen bei Abstinenz weniger.

5.2.2 Veränderung der Parameter der Blutdruckvariabilität

Die Blutdruckvariabilität repräsentiert die Modulation des Blutdrucks durch verschiedene physiologische Prozesse des Autonomen Nervensystems. Veränderungen der BPV im Sinne eines erhöhten Sympathikotonus oder erniedrigten Parasympathikotonus als Ursache der Hypertonie waren allerdings mit den von uns gewählten linearen und nicht-linearen Parametern der BPV nicht darstellbar.

Allerdings stellt die Messung der BPV gegenüber der Messung der HRV das wesentlich neuere Verfahren dar, und ihre klinische Bedeutung ist weniger gut untersucht und teilweise noch unklar (Parati et al. 1998). Es ist jedoch bekannt, dass Hypertoniker eine größere BPV als Gesunde aufweisen (Malliani et al. 1991). Selbst bei Patienten mit milder arterieller Hypertonie treten bereits Änderungen der BPV auf (Pagani et al. 1988). Insofern ist es denkbar, dass der hohe Blutdruck im Entzug und nicht parasympathikotone Einflüsse zu den von uns gefundenen Veränderungen der Parameter der BPV geführt haben. Möglicherweise schwindet mit zunehmender Hypertonie der Einfluss des Autonomen Nervensystems auf die von uns untersuchten Parameter.

Neben der autonomen Dysbalance unterliegen die vaskulären Regulationen einer direkten Wirkung von Ethanol auf die Gefäßwände, was die arterielle Hypertonie verstärkt (Fewings et al. 1966; Gillespie 1967; Kähkönen 2004). Unklar ist aber, warum alkoholabhängige Patienten mit einer hohen Ethanolkonzentration im Blut häufig einen normalen Blutdruck haben, der sich erst im Entzug hypertensiv entwickelt (Saunders et al. 1981).

Die Vasokonstriktion durch Alkohol ist nicht in allen Gefäßabschnitten gleich. Ethanol reduziert insbesondere die normale Spontanaktivität der kleinen Arterien und Venen und inhibiert die Antwort auf endogene vasodilatative Substanzen (Altura et Altura 1983). Dies könnte erklären, warum besonders der diastolische Blutdruck im Entzug ansteigt. Altura und Mitarbeiter (1983) gehen davon aus, dass die Vasokonstriktion im Entzug einer der verantwortlichen Mechanismen für die erhöhte Inzidenz von ischämischen Schlaganfällen bei Alkoholikern ist.

Bezüglich der Symptomatik im Alkoholentzug sind neben der autonomen Dysbalance weitere Mechanismen beschrieben worden, die zu hämodynamischen Veränderungen führen (Abb. 5.1).

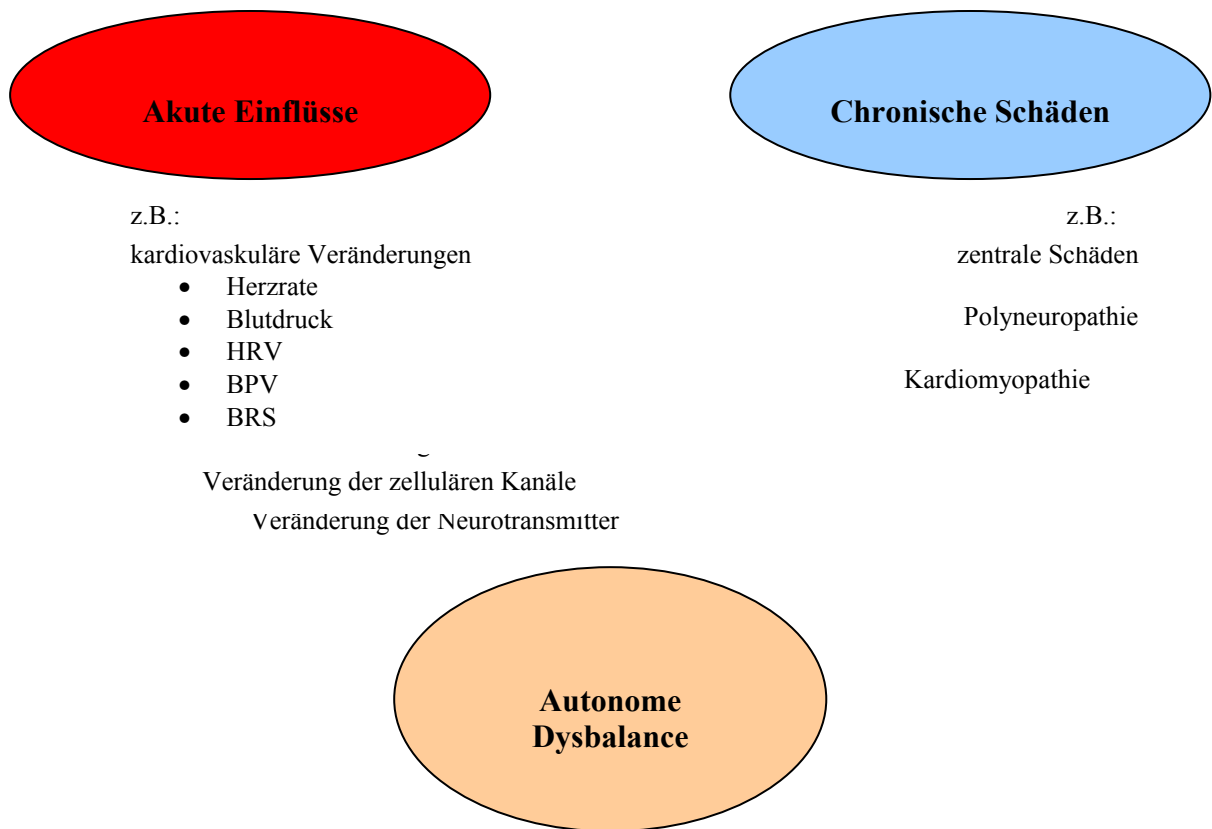


Abb. 5.1 Möglicherweise sind sowohl multiple akute Veränderungen wie die beschriebenen kardiovaskulären Veränderungen, endokrine Störungen, Veränderung innerhalb der Neurotransmitter sowie der zellulären Kanäle als auch chronische ethyltoxische Schäden mit Beeinträchtigung des Zentralen und Peripheren Nervensystems und der kardialen Funktion an der autonomen Dysbalance im akuten Alkoholentzug beteiligt.

So scheinen auch endokrine Hormone eine bedeutende Rolle im akuten Alkoholentzug zu spielen. Eine zentrale Bedeutung kommt dabei insbesondere der Funktion der Nebennierenrinde zu (Kähkönen 2004). Mehrere Artikel berichten von einer Veränderung dieser Achse bei chronischem Ethanolkonsum sowohl im Tierversuch (Rasmussen et al. 2000; Rivier et al. 1996) als auch beim alkoholabhängigen Patienten (Adinoff et al. 1998; Adinoff et al. 2003). Besonders die Konzentration der Glukokortikoide ist während des Alkoholentzugs stark erhöht und interagiert möglicherweise synergistisch mit adrenergen Überträgerstoffen bezüglich der Regulation des systolischen Blutdrucks (Bannan et al. 1984; Marchesi et al. 1997; Potter et al. 1984; Smals et al. 1976). Die erhöhte Kortisolkonzentration im Serum ist entweder Folge einer direkten Stimulation der Nebenniere (Gilles et al. 1982) oder durch eine erhöhte ADH-Sekretion im Entzug induziert (Jenkins et Connolly 1968). ADH supprimiert Angiotensin II sowie Katecholamine. Daneben steigert es die Ausschüttung von ACTH (Potter et al. 1984).

Der Mechanismus der Cortisol-induzierten arteriellen Hypertonie ist wohl noch nicht vollständig verstanden. Das derzeitige wissenschaftliche Interesse fokussiert auf die vaskuläre Wirkung des Cortisols und auf das Nitritsystem (Whitworth et al. 2000; Williamson et al. 2005).

Auch die Funktion von Transmittersystemen ist im Entzug hochgradig verändert. So ist Nitrit Oxid (NO) für die Übermittlung von Informationen in verschiedenen physiologischen Systemen – einschließlich dem Zentralen Nervensystem und der kardiovaskulären Einheit – sowohl im gesunden als auch im pathologischen Zustand verantwortlich (Moncada et al. 1991; McCall et Vallance 1992). Akuter und chronischer Konsum von Ethanol bei Ratten führt zu einer veränderten Funktion von NO im Gehirn (Adams et Cicero 1998). Bewiesenermaßen verschlimmert die Gabe von Isosorbitdinitrat (ISDN) bei Ratten im Entzug die Symptome. Dies lässt die Annahme zu, dass auch NO an der Alkoholentzugssymptomatik beteiligt ist. Dies wurde durch die Ergebnisse einer weiteren Studie bestätigt, in der gezeigt werden konnte, dass die Gabe von NO-Syntheseinhibitoren, NG-Nitro-L-Arginin-Methyl-Ester bei Ratten die Intensität des Entzugs verringert (Adams et al. 1995).

Die Ergebnisse dieser Studie führen zu der Annahme, dass unter anderem auch NO die kardiovaskulären Veränderungen während des Alkoholentzugs moduliert. Allerdings ist nicht bekannt, ob die Funktion von NO direkt oder indirekt über das Neurotransmittersystem verändert wird (Kähkönen 2004). Ein möglicher Mediator ist das zentrale noradrenerge

Transmittersystem. Bei diesem konnte man eine Beteiligung an der hypotensiven Wirkung von Nitraten durch Aktivierung von α_2 -Adrenozeptoren nachweisen (Ma et Long 1992). Demzufolge vermittelt NO möglicherweise seine Wirkung im Entzug durch das zentrale noradrenerge Transmittersystem (Kähkönen 2004).

Des weiteren wurden Veränderungen der Calcium-Kanäle vom L-Typ in Kardiomyozyten im akuten Alkoholentzug beschrieben. Die Ergebnisse einer Studie von Kähkönen und Bondarenko (2000) belegen, dass diese Kanäle an den kardiovaskulären Veränderungen im Alkoholentzug beteiligt sind. Ähnliche Daten wurden bereits von Lynch und Littleton (1983) erhoben. Sie konnten zeigen, dass bei Ratten die Neurone unter chronischer Alkoholexposition sensibler auf Calcium reagieren.

Auch medikamentöse Studien machen eine Beteiligung der Calcium-Kanäle deutlich. So führt eine Behandlung bei alkoholabhängigen Mäusen mit dem Calciumkanalblocker Nitrendipin vor Beginn des Entzugs zu einer Reduktion der Symptome (Watson et al. 1994; Whittington et Little 1989; Whittington et Little 1991).

Calcium-Kanäle vom L-Typ der Kardiomyozyten bei Ratten scheinen durch eine Aktivität der β -Rezeptoren stimuliert werden zu können. Dies zeigte eine Interaktion zwischen dem adrenergen System und der Funktion der Calcium-Kanäle (Schröder et Herzig 1999). Insofern kann ein im akuten Alkoholentzug beobachteter erhöhter Sympathikotonus zum Teil durch Veränderungen der Calcium-Kanäle erklärt werden (Kähkönen 2004).

Die beschriebenen Einflüsse machen deutlich, dass bei den kardiovaskulären Veränderungen sowohl im akuten Stadium der Erkrankung als auch bei Abstinenz neben einem erhöhten Sympathikotonus weitere Mechanismen ursächlich beteiligt sind. Aufgrund der Ergebnisse der HRV und BPV ist es daher sinnvoll, die Baroreflexsensibilität als verbindendes Element zwischen Herzrate und Blutdruck zu untersuchen und zu analysieren.

5.3 Veränderungen der Baroreflexsensitivität (BRS) im Alkoholentzug

5.3.1 Veränderung der Parameter der BRS

Der Barorezeptorreflex ist ein wesentlicher Bestandteil des kardiovaskulären Regelsystems. Er kontrolliert das Zusammenspiel von Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen, welche

von vielen neuronalen und hormonalen Kreislaufmechanismen, einschließlich verschiedener Arten von Baro-, Volumen- und Chemorezeptoren reguliert werden. Diese sind im Herz, in den großen Arterien und Venen sowie in der Lunge und dem Gehirn lokalisiert. Die Barorezeptoren im Aortenbogen und Carotissinus erfassen den arteriellen Mitteldruck und ermöglichen so dem Herz, auf veränderte Blutdruckverhältnisse mit einer Erhöhung oder Verminderung der Herzrate zu reagieren. Die Sensitivität dieser Rezeptoren wird durch die Baroreflexsensitivität (BRS) repräsentiert. Sie wird aus reflektorischen Änderungen der Herzrate als Folge systolischer Blutdruckänderungen berechnet.

Wir beschreiben erstmalig in der klinischen Forschung eine signifikante Abnahme der mittels Sequenzmethode berechneten Parameter der BRS im akuten Alkoholentzug verglichen mit einer alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollgruppe. Sowohl der tachykarde Anstieg (tslope) als Index der BRS als auch der bradykarde Anstieg (bslope) war bei unseren Patienten signifikant reduziert.

Die Anzahl der bradykarden und tachykarden Baroreflex-Sequenzen, die wir durch die Analyse erhielten, fiel in den Untersuchungseinheiten ähnlich aus, was darauf hindeutet, dass die Funktion der peripheren Barorezeptoren bei den Patienten nicht gestört ist und andere Mechanismen für die Dysfunktion verantwortlich sind.

Um die Komplexität der Baroreflexveränderungen zu beschreiben, benutzten wir neben der Sequenzmethode die Symbolische Dynamik (Joint Symbolic Dynamic, JSD), bei der das RR-Tachogramm in eine Folge von Symbolen umgeformt wird. Wir untersuchten damit alle Arten der *beat-to-beat* Veränderungen von RR-Intervallen und systolischem Blutdruck. Die symmetrischen Worttypen (JSDsym) reflektieren dabei Baroreflex-typische Muster, das heißt dass Blutdruckabfälle zu einem Anstieg und Blutdruckanstiege zu einer Verringerung der Herzfrequenz führen. Hingegen entsprechen diametrische Worttypen (JSDdiam) gleichsinnigen sBP-RRI-Verläufen und können als „Fehlen“ von Baroreflexen gedeutet werden.

Die signifikant veränderte Verteilung dieser Parameter weist ebenfalls auf eine reduzierte Baroreflexsensitivität im akuten Entzug hin. Des weiteren konnten wir feststellen, dass die Schwere der Entzugssymptomatik negativ mit der Baroreflexsensitivität korreliert.

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Sequenzmethode bei abstinenten Alkoholikern fällt auf, dass es auch unter Alkoholkarenz nicht zu einer vollständigen Normalisierung der Werte kommt. Diese sind, wenn auch nicht so ausgeprägt wie im Entzug, gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv verändert. Insofern gehen wir auch bei den Veränderungen der Baroreflexsensibilität davon aus, dass es sich um eine chronische ethyltoxische Schädigung mit zusätzlicher akuter Dysbalance des Autonomen Nervensystems im Alkoholentzug handelt.

Der Baroreflexsensibilität ist in den letzten Jahren aufgrund ihrer Vorhersage- und Aussagekraft für kardiovaskuläre Erkrankungen viel Aufmerksamkeit gewidmet worden (Chapleau 2003). Eine große multizentrische Untersuchung (ATRAMI, La Rovere et al. 1998) konnte zeigen, dass Ergebnisse der BRS einen unabhängigen prognostischen Wert für die Vermeidung der totalen kardialen und arrhythmogenen Mortalität liefern (La Rovere et al. 2001). Abdel-Rahman und Mitarbeiter (1985) beschrieben Veränderungen des Barorezeptorreflexes bei alkoholabhängigen Ratten. Allerdings konnte dies von Rhee und Mitarbeitern (1989) nicht bestätigt werden. Unseres Wissens nach ist unsere Studie weltweit die erste Untersuchung, die sich mit der BRS im akuten Alkoholentzug beim Menschen befasst. Offensichtlich ist die Feinregulation von Blutdruck und Herzrate bei alkoholabhängigen Patienten schwer beeinträchtigt. Unsere Ergebnisse und die Kenntnis über den Baroreflex als Verknüpfungspunkt und Steuerungsmechanismus von Kreislaufsystem legen die Vermutung nahe, dass die herabgesetzte Sensitivität eine wesentliche Ursache für die hohe Mortalität im akuten Entzug darstellt. Bedeutsam ist insbesondere daher die negative Korrelation, die wir zwischen der Intensität der Entzugssymptome und der Reduktion in der Baroreflexsensitivität zeigen konnten.

Die genauen pathophysiologischen Ursachen der veränderten Baroreflexsensitivität sind unklar. Entsprechend der HRV und BPV gehen wir auch hier von einer akuten autonomen Dysbalance im Entzug aus, die sich mit den Folgen einer chronischen ethyltoxischen polyneuropathischen Schädigung afferenter und efferenter Bahnen und zentralnervösen Störungen addiert, so dass die Funktion der Barorezeptoren bezüglich der kardiovaskulären Antwort gestört ist.

Zusammenfassend können wir sagen, dass die Herzkreislaufveränderungen bei Alkoholikern durch eine chronische ethyltoxische Schädigung bedingt sind, die besonders das zentrale und periphere Nervensystem sowie das Herz betreffen. Zusätzlich kommt es im Entzug zu

komplexen zentralen und peripheren Aktionen und Interaktionen verschiedener Mechanismen, wobei neben einer autonomen Dysbalance zugunsten des Sympathikus auch das endokrine System, verschiedene Transmittersysteme und Veränderungen der zellulären Kanäle beteiligt sind (Abb. 5.1). Aufgrund dieser gravierenden Dysregulationen ist es nicht eindeutig möglich, mit den von uns gewählten Analysemethoden eine Zuordnung der veränderten Parameter zu einer Ursache zu treffen.

5.4 Veränderungen der Impedanzkardiographie (IKG) im Alkoholentzug

Die Analyse des Impedanzkardiogramms (IKG) wurde durchgeführt, um das Ausmaß der kardialen Arbeit abzuschätzen. Die Ergebnisse sind Ausdruck einer erhöhten Herzkreislaufbelastung im Entzug. Das Herzzeitvolumen, bezogen auf die Körperoberfläche des Probanden (CI), war zum Zeitpunkt der Aufnahme signifikant erhöht. Ein erhöhtes Herzzeitvolumen besagt, dass aufgrund eines größeren Schlagvolumens und/oder einer erhöhten Herzfrequenz - wie im Falle unserer Patienten - pro Minute mehr Blut vom Herz in die Peripherie gepumpt wird. Ähnliche Veränderungen zeigten sich auch für den linksventrikulären Arbeitsindex (LVWI), welcher die Belastung des linken Ventrikels repräsentiert. Beide Parameter nahmen im Verlauf der medikamentösen Therapie ab und spiegeln die erhöhten kardialen Anforderungen zu Beginn des Entzugs wider, die sich unter Behandlung mit Clomethiazol reduzierte. Sie verkörpern die physiologische Basis der beschriebenen hyperdynamen Kreislauftsituation (Mendelson 1970).

Bezüglich des totalen peripheren Widerstands konnte kein Unterschied zwischen den Patienten im Entzug und den gesunden Kontrollprobanden festgestellt werden. Dies steht im Widerspruch zu der Annahme eines im Alkoholentzug erhöhten Sympathikotonus, da ein sympathikotoner Einfluss eine periphere Vasokonstriktion und eine erhöhte TPR bedingt. Damit wird noch einmal die Bedeutung weiterer Einflüsse wie endokrinologischer Störungen, Veränderungen im Transmittersystem oder der Zellkanäle auf die Entzugssymptomatik deutlich.

Der signifikante Anstieg der TPR im weiteren Entzug verlief spiegelbildlich zu den Veränderungen von Herzzeitvolumen und linksventrikulärer Herzarbeit. Dies kann man unter anderem durch die Verteilung von β -Rezeptoren erklären.

Bei Abstinenz konnten wir gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv keine Unterschiede der impedanzkardiographischen Parameter darstellen. Dies liefert einen Hinweis darauf, dass die erhöhte Anforderung an die kardiale Leistung nicht über die Phase des akuten Entzugs hinaus anhält.

5.5 Verlauf des Alkoholentzugs unter Medikation

Bei Betrachtung des Entzugverlaufs unter Therapie mit Clomethiazol fällt anhand der Entzugsskalen ein starker Rückgang der Symptomatik bei relativ unveränderten autonomen Parametern inklusive Herzrate und Blutdruck auf. Dies zeigt, wie sehr der initiale Rückgang der Punktwerte in den Entzugsskalen von den vegetativen Symptomen wie Agitiertheit, Tremor und Hyperhidrosis abhängt und dass die kardiovaskulären Parameter zumindest in den ersten Tagen des Entzugs kaum einer Veränderung unterliegen.

Andere Daten beschreiben hingegen eine enge Korrelation zwischen dem Blutdruck und der Alkoholentzugsintensität (Potter et al. 1984). Mit Abnahme der Entzugssymptome komme es zu einem Rückgang der stark erhöhten systolischen und diastolischen Blutdruckwerte bis hin zur arteriellen Normotonie bei Abstinenz, was auf eine enge Verbindung zwischen kardiovaskulären Störungen und dem Alkoholentzug hinweise (Saunders et al. 1981; Clark und Friedman 1985). Allerdings wurden die Patienten in diesen Studien über mehrere Tage beobachtet. Es ist davon auszugehen, dass es im weiteren Verlauf des Entzuges auch bei unseren Patienten zu einem Rückgang der arteriellen Hypertonie und der Tachykardie kommen würde.

Clomethiazol wurde bei unseren Patienten nach einem festen, standardisierten Schema zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Entzugssymptomatik gegeben. Daher können wir nicht mit Sicherheit sagen, in-wie-weit die von uns beobachtete Reduktion der Symptome auf den fortschreitenden Entzug oder auf die Clomethiazoltherapie zurückzuführen ist. Hinzu kommt, dass die medikamentöse Dosis der anhand des *Banger Scores* ermittelten Schwere der Entzugssymptomatik angepasst wird, so dass die Patienten keine einheitliche Dosis einnehmen. Dies erschwert zusätzlich die Interpretation der Rolle des Medikaments auf die autonomen Parameter. Bei gesunden Freiwilligen konnte allerdings gezeigt werden, dass bei Einnahme von Clomethiazol die Herzrate zunimmt, während der Blutdruck konstant bleibt (Seow et al. 1981). Da die Behandlungsansätze für den Alkoholentzug international variieren,

sind vergleichende Studien hinsichtlich der verschiedenen medikamentösen Möglichkeiten bezüglich des Entzugs und den hier erhobenen Parametern notwendig.

5.6 Limitationen der Studie

Der Verlauf des akuten Alkoholentzugs ist durch Auftreten spezifischer vegetativer und kardiovaskulärer Symptome wie Tremor, Hyperhidrosis, Agitiertheit, Zittern, Schwitzen, innere Unruhe, arterielle Hypertonie und Tachykardie charakterisiert.

Die einzelnen Untersuchungsgruppen in unserer Studie waren zahlenmäßig relativ klein. Untersuchungen mit größeren Kollektiven wären wichtig, um die von uns getroffenen Aussagen zu bestätigen.

Eine weitere Limitation ist die große Variabilität der Entzugssymptomatik bei verschiedenen Patienten und damit die Festlegung der jeweiligen Untersuchungszeitpunkte. Des weiteren wurden ausschließlich Messungen in der ersten Phase des Entzugs durchgeführt. Zukünftige Studien sollten auch den weiteren Verlauf einschließen, um Aussagen über die Entwicklung der Parameter treffen zu können.

Außerdem ist zu beachten, dass bei den meisten Alkoholikern zusätzlich eine Nikotinabhängigkeit besteht und diese parallel zum Alkohol- einen zusätzlichen Nikotinentzug mit möglichen Folgen auf die vegetativen Parameter entwickeln. Weiter Untersuchungen sollten daher klären, ob der Alkoholentzug bei Rauchern unter Substitution von Nikotin, zum Beispiel transdermal in Form eines Pflasters, milder verläuft.

5.7 Bedeutung der Befunde und Ausblicke

Die Alkoholabhängigkeit und insbesondere das Alkoholentzugssyndrom sind durch eine erhöhte Mortalität gekennzeichnet. Möglicherweise liegt die Ursache in der polyneuropathisch bedingten Abnahme des vagalen Einflusses, welche sich in der auch bei Alkoholabstinenz erhöhten Herzrate ausdrückt. Im Entzug kommt es außerdem zu einer Zunahme des Sympathikotonus, die durch zusätzliche Faktoren wie das endokrine System, insbesondere den Kortisolhaushalt, der zellulären Kanäle oder der Neurotransmitter unterstützt wird. Dies führt zur Ausbildung der typischen klinischen Entzugssymptomatik.

Daneben führt die autonome Dysbalance offenbar zu einer signifikanten Abnahme der Baroreflexsensitivität, einem prognostisch sehr wichtigen Faktor für die kardiale Sterblichkeit.

Ziel zukünftiger Studien sollte es sein, zu untersuchen, ob die autonomen Dysregulationen im Alkoholentzug zu komplexen Veränderungen des kardiovaskulären Systems führen, die durch die HRV und die BPV nicht erfasst werden, oder ob subtile Alkohol-induzierte Schäden der neuronalen Strukturen (Nagy et al. 2001) die Anwendung der komplexen Methode der HRV und der BPV einschränken. Zusätzlich wäre es wichtig, die Bedeutung dieser Parameter bezüglich ihrer prognostischen Validität in der Entwicklung eines Deliriums zu beurteilen, da man frühzeitiger medikamentös intervenieren und schwerere Komplikationen verhindern könnte.

Bisher konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob die Entzugssymptomatik rein sympathisch bedingt ist oder in-wie-weit andere Mechanismen zusätzlich zu den Symptomen beitragen. Um die Frage nach der Bedeutung eines erhöhten Sympathikotonus im Entzug zu klären, wäre es sinnvoll, in zukünftigen Studien parallel zur Aufzeichnung der vegetativen Parameter die Serum- und Urinkonzentration der sympathischen Transmitter Adrenalin und Noradrenalin sowie des Kortisols und dessen Abbauprodukte zu bestimmen.

Des weiteren sind pharmakologische Studien mit Agonisten und spezifischen Antagonisten verschiedener Transmittersysteme wie beispielsweise β -Rezeptorenblocker, Dopamin, Serotonin und Glutamat am Patienten im Alkoholentzug, bei Alkoholabstinenz und bei Gesunden notwendig, um Aufschluss über die zentrale autonome Regulation zu geben.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist eine genauere Untersuchung der persistierenden Dysregulationen bei Abstinenz sinnvoll. Mittels 24h-EKG- und 24h-Blutdruck-Messungen könnte in regelmäßigen Abständen eine Diagnostik persistierender Veränderungen, zum Beispiel von Arrhythmien, erfolgen. Es sollte außerdem untersucht werden, in-wie-weit die von uns beobachteten Veränderungen der kardiovaskulären Parameter reversibel sind und ob Korrelationen zur Dauer der Abhängigkeit und der täglichen Alkoholmenge, der Schwere der Entzugssymptomatik oder der Dauer der Abstinenz bestehen. So könnten Aussagen über die Ursachen der erhöhten Mortalität bei Alkoholikern getroffen und eine wirksamere Prävention erfolgen, bzw. bei schon bestehender Abhängigkeit frühere Interventionen erfolgen.

6 Schlussfolgerungen

Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung autonomer Veränderungen in der akuten Phase des Alkoholentzugs. Dazu untersuchten wir die Herzfrequenzvariabilität, die Blutdruckvariabilität, die Baroreflexsensitivität und die Impedanzkardiographie bei 20 Patienten im akuten Alkoholentzug und verglichen die Daten mit denen einer Gruppe abstinenter Alkoholiker sowie mit denen eines gesunden Kontrollkollektivs. Die Berechnungen führten wir mit linearen sowie nicht-linearen Ansätzen durch.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass wir signifikante hämodynamische Veränderungen alkoholabhängiger Patienten im akuten Entzug zeigen konnten, die bei Abstinenz nicht vollständig reversibel waren.

Die Ergebnisse unserer Studie decken sich mit früheren Untersuchungen bezüglich einer signifikant erhöhten Herzrate und eines erhöhten Blutdrucks im Entzug. Dabei konnten wir die Annahme eines ursächlich erhöhten Sympathikotonus mit der Analyse der Herzraten- und Blutdruckvariabilität nicht eindeutig bestätigen. Es bleibt zu klären, ob diese hochkomplexen Parameter aufgrund der ausgeprägten autonomen Dysbalance im Alkoholentzug an Aussagekraft verlieren oder ob bei chronischem Alkoholismus die ethyltoxischen Schäden am Nervensystem ihre Verwendbarkeit einschränken.

Zusätzlich untersuchten wir – erstmalig in der klinischen Forschung zum Alkoholentzugssyndrom – die Baroreflexsensitivität bei Alkoholabhängigkeit. Die Ergebnisse unserer Studie lassen eine signifikant verminderte Sensitivität der Barorezeptoren bei Patienten im akuten Entzug erkennen, welche sich unter Medikation zum Teil noch verstärkt. Ähnliche, aber milder ausgeprägte Resultate zeigten sich bei abstinenten Alkoholikern. Dadurch konnten wir sowohl im akuten Alkoholentzug als auch unter Abstinenzbedingungen eine beträchtliche Reduktion der BRS zeigen. Dies ist von besonderer Bedeutung, da die BRS ursächlich im Zusammenhang mit kardialer Mortalität steht (Chapleau 2003). Die Ursache für diesen Befund ist ungeklärt. Unsere Ergebnisse und die Kenntnis über den Baroreflex als Regulationsmechanismus des Kreislaufsystems legen die Vermutung nahe, dass die verringerte Baroreflexsensitivität eine wesentliche Ursache für die erhöhte Mortalität von alkoholabhängigen Patienten im akuten Entzug ist. Insbesondere die Tatsache, dass wir eine negative Korrelation zwischen der Intensität des Entzugs und der verringerten Entropie in der

Baroreflexsensitivität zeigen konnten, macht weitere Studien zur Untersuchung der BRS im Alkoholentzug erforderlich.

Auch speziell unter dem Gesichtspunkt der weltweiten Bedeutung der Alkoholkrankheit und der im Vergleich zur gesunden Bevölkerung erhöhten – unter anderem auf eine Fehlregulation kardiovaskulärer Funktionen zurückführenden – Morbidität und Mortalität alkoholkranker Patienten, wird die Notwendigkeit weiterführender Forschung offenkundig.

Literatur und Quellenverzeichnis

Abdel-Rahman AR, Dar MS, Wooles WR. 1985. Effect of chronic ethanol administration on arterial baroreceptor function and pressor and depressor responsiveness in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 282(1):194-201.

Adams ML, Cicero TJ. 1998. Alcohol intoxication and withdrawal: the role of nitric oxide. *Alcohol.* 16:153-158.

Adams ML, Sewing B, Chen J, Meyer ER, Cicero TJ. 1995. Nitric oxide-related agents alter alcohol withdrawal in male rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 19:195-199.

Adinoff B, Iranmanesh A, Veldhuis J, Fisher L. 1998. Disturbances of the stress response: the role of the HPA axis during alcohol withdrawal and abstinence. *Alcohol Health Res World.* 22:67-72.

Adinoff B, Ruether K, Krebaum S, Iranmanesh A, Williams MJ. 2003. Increased salivatory cortisol concentrations during chronic alcohol intoxication in a naturalistic clinical sample of men. *Alcohol Clin Exp Res.* 27:1420-1427.

Agelink MW, Lemmer W, Malessa R, Zeit T, Majewski T, Klieser E. 1998a. Improved autonomic neurocardial balance in short-term abstinent alcoholics treated with acamprosate. *Alcohol Alcoholism* 33:602-5.

Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, Ziegler D. 2001. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res.* 11:99-108.

Agelink MW, Malessa R, Weisser U, Lemmer W, Zeit T, Majewski T. 1998b. Alcoholism, peripheral neuropathie (PNP) and cardiovascular autonomic neuropathie (CAN). *J Neurol Sci.* 161:135-42.

Ahtee L, Svartström-Faser M. 1975. Effect of ethanol dependence and withdrawal on catecholamines in rat brain and heart. *Acta Pharmacol Toxicol.* 36:289-298.

Altura BM, Altura BT. 1983. Peripheral vascular action of ethanol and its interaction with neurohumeral substances. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 5:211-220.

Altura BM, Altura BT, Gergebreval DA. 1983. Alcohol induced spasms of cerebral blood vessels in relation to cerebrovascular accident and sudden death. *Science.* 220:331-333.

Arkwright PD, Beilin LJ, Rouse L, Vandongen R. 1982. The pressor effect of moderate alcohol consumption in man: a search for mechanism. *Circulation.* 66:515-519.

Banerjee SP, Sharma VK, Khanna JM. 1978. Alterations in beta-adrenergic receptor binding during ethanol withdrawal. *Nature.* 276:407-9.

Banger M, Philipp M, Herth T, Hebenstreit M, Aldenhoff J. 1992. Development of a rating scale for quantitative measurement of the alcohol withdrawal syndrome. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci.* 241:241-246.

Bannan LT, Potter JF, Beevers JG, Saunders JB, Walters JR, Ingram MC. 1984. Effects of alcohol withdrawal on blood pressure, plasma renin activity, aldosterone, cortisol and dopamine beta-hydroxylase. *Clin Sci (Lond).* 66:659-63.

Bär KJ, Letsch A, Jochum T, Wagner G, Greiner W, Sauer H. 2005. Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 39:519-27.

Bär KJ, Boettger M K, Boettger S, Grotelüschen M, Neubauer R, Jochum T, Baier V, Sauer H, Voss A. 2006. Reduced baroreflex sensitivity in acute alcohol withdrawal and in abstained alcoholics. *Drug and Alcohol Depend.* 85(1):66-74.

Baumert M, Baier V, Haueisen J, Voss A. 2005a. Estimating the complexity of heart rate fluctuations - an approach based on compression entropy. *Fluct Noise Lett.* 5:L557-L563.

Baumert M, Baier V, Haueisen J, Wessel N, Meyerfeldt U, Schirdewan A, Voss A. 2004. Forecasting of life threatening arrhythmias using the compression entropy of heart rate. *Methods Inf Med.* 43:202-206.

Baumert M, Baier V, Truebner S, Schirdewan A, Voss A. 2005b. Short- and long-term joint symbolic dynamics of heart rate and blood pressure in dilated cardiomyopathy. *IEEE Trans Biomed Eng.* 52:2112-2115.

Baumert M, Walther T, Hopfe J, Stepan H, Faber R, Voss A. 2002. Joint symbolic dynamic analysis of beat-to-beat interactions of heart rate and systolic blood pressure in normal pregnancy. *Med Biol Eng Comput.* 40:241-245.

Bayard M, McIntyre J, Hill KR, Woodside J. 2004. Alcohol Withdrawal Syndrome. *Am Fam Physician.* 69:1443-50.

Becker HC. 2000. Animal Models of Alcohol Withdrawal. *Alcohol Research&Health.* 24:105-113.

Bernasconi P, Messmer E, Bernasconi A, Tholen A. 1998. Assessment of the sympatho-vagal interaction in central serious chorioretinopathy measured by power spectral analysis of heart rate variability. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 236:571-576.

Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS. 1991. Autonomic determinism: the modes of autonomic control, the doctrine of autonomic space, and the laws of autonomic constraint. *Psychol Rev.* 98:459-487.

Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G. 1985. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. *J Hypertens Suppl.* 3 Suppl 3:79-81.

Birkhofer A, Schmidt G, Forstl H. 2005. Herz und Hirn - Die Auswirkungen psychischer Erkrankungen und ihrer Therapie auf die Herzfrequenzvariabilität. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 73:192-205.

Braunwarth WD. 1990. Indication for the use of chlormethiazole. *Fortschr Med.* 108(26):504-6.

Brownley KA, Hurwitz BE, Schneiderman N. 2000. Cardiovascular Psychophysiology. In: Carcioppo JT, Tassinary LG, Berntson GG. Handbook of Psychophysiology. Cambridge: Cambridge University Press, Cambridge. S. 200-264.

Carlsson C. 1971. Haemodynamic studies of alcoholics in the withdrawal phase. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 3:61-63.

Chang PH, Steinberg MB. 2001. Alcohol Withdrawal. *Medical Clinics of North America.* 85:1191-1212.

Chapleau MW. 2003. Determinants of baroreflex sensitivity in health and disease: from correlates to causality. *Clin Auton Res.* 13 : 310-313.

Clark LT, Friedmann HS. 1985. Hypertonie associated with alcohol withdrawal: assessment of mechanisms and complications. *Alcoh Clin Exp Res.* 9:125-130.

Croissant B, Mann K. 2000. Alcohol withdrawal syndrom and its treatment. *Ther Umsch.* 57(4):257-60.

Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. 2000. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. S. 89-100.

Eisenhofer G, Szabo G, Hoffmann PL. 1990. Opposite changes in turnover of noradrenaline and dopamine in the CNS of ethanol-dependent mice. *Neuropharmacology.* 29:37-45.

Esperer HD, Esperer M, Frommer J, Robra BP. 2003. Herzfrequenzvariabilität: Klassische und neue Analysemethoden. *Intensiv- und Notfallbehandlung.* 28:82-89.

Feuerlein W, Küfner H, Soyka M. 1998. Alkoholismus - Missbrauch und Abhängigkeit Entstehung - Folgen – Therapie. S. 6-8.

Fewings JP, Hanna NJ, Walsh JA, Whelau RF. 1966. The effect of ethyl alcohol on the blood vessels of the hand and forearm in man. *Br J Pharmacol Chemother.* 27:93-106.

Fortin J, Habenbacher W, Grullenberger R, Wach P, Skrabal F. 1998. Real-time monitor for hemodynamic beat-to-beat parameters and power spectra analysis of the biosignals. 3:221.

Fortin J, Habenbacher W, Heller A, Hacker A, Grullenberger R, Innerhofer J, Passath H, Wagner C, Haitchi G, Flotzinger D, Pacher R, Wach P. 2005. Non-invasive beat-to-beat cardiac output monitoring by an improved method of transthoracic bioimpedance measurement. *Comput Biol Med.* 36(11):1185-203.

Fortin J, Marte W, Grullenberger R, Hacker A, Habenbacher W, Heller A, Wagner C, Wach P, Skrabal F. 2006. Continuous non-invasive blood pressure monitoring using concentrically interlocking control loops. *Comput Biol Med.* 36:941-957.

French SW, Palmer DS, Narod ME, Reid PE, Ramey CW. 1975. Noradrenergic sensitivity of the cerebral cortex after chronic ethanol ingestion and withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther.* 194:319-26.

Furlan R, Crivellaro W, Dell'Orto S, Gentile E, Piazza S, Pagani MR, Tinelli M, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M. 1989. Circadian changes in vascular sympathetic activity in ambulant subjects. *J Hypertens Suppl.* 7(6):30-1.

Gilles GH, Linton EA, Lowry PL. 1982. Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. *Nature.* 299:355-357.

Gillespie JA. 1967. Vasodilator properties of alcohol. *Br Med J.* 2:274-277.

Glue P, Sellman JD, Nicholls MG, Abbott R, Joyce PR, Nutt DJ. 1989. Studies of alpha-2-receptor function in abstained alcoholics. *Br J Addict.* 84:97-102.

Goldstein B, Woolf PD, DeKing D, DeLong DJ, Cox C, Kempinski MH. 1994. Heart rate power spectrum and plasma catecholamine levels after postural change and cold pressor test. *Pediatr Res.* 36:358-363.

Green AR, Davis EM, Little HJ, Whittigton MA, Cross AJ. 1990. Action of chlormethiazole in a model of ethanol withdrawal. *Psychopharmacology.* 102(2):239-42.

Guzzetti S, Spyrou N, Rosen SD, Mezzetti S, Martinoli E, Foale RA, Camici PG. 2002. Low frequency spectral component of heart rate variability and myocardial beta-adrenoceptor density after acute myocardial infarction. *Basic Res Cardiol.* 97:97-104.

Haensch CA, Jörg J. 2005. Evaluation of Blood Pressure Regulation in Autonomic Dysfunction. *Klin Neurophysiol.* 36:86-97.

Hawley RJ, Nemeroff CB, Bisette G, Guidotti A, Rawlings R, Linnoila M. 1994. Neurochemical correlates of sympathetic activation during severe alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res.* 18:1312-16.

Hick C, Hick A. 2000. *Kurzlehrbuch Physiologie.* München Jena: Urban und Fischer-Verlag. S 72.

Hugdahl K. 1996. Cognitive influences on human autonomic nervous system function. *Curr Opin Neurobiol.* 6:252-258.

Ingjaldsson JT, Laberg JC, Thayer JF. 2003. Reduced heart rate variability in chronic alcohol abuse: Relationship with negative mood, chronic thought suppression, and compulsive drinking. *Biol Psychiatr.* 54:1427-36.

Jenkins JS, Connolly J. 1968. Adrenocortical response to ethanol in man. *Br Med J.* 2:804-805.

Johnson RH, Robinson BJ. 1988. Mortality in alcoholics with autonomic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 51(4):476-80.

Kähkönen S. 2003. Alcohol withdrawal changes cardiovascular responses to propranolol challenge. *Neuropsychobiology.* 47:192-7.

Kähkönen S. 2004. Mechanisms of cardiovascular dysregulation during alcohol withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr.* 28:937-41.

Kähkönen S, Bondarenko BB. 2000. Cardiovascular changes in alcohol patients during withdrawal phase. *Ger J Psychiatry*. 3:1-6.

Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. 1987. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 59:256-262.

Klinke R, Pape HC, Silbernagl S. 2005. *Physiologie* 5., kompl. überarb. Aufl. S 155.

Kubicek WG, Karnegis JN, Patterson RP, Witsoe DA, Mattson RH. 1966. Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerosp Med*. 37:1208-1212.

Kubicek WG, Kottke J, Ramos MU, Patterson RP, Witsoe DA, Labree JW, Remole W, Layman TE, Schoening H, Garamela JT. 1974. The Minnesota impedance cardiograph-theory and applications. *Biomed Eng*. 9:410-416.

Lababidi Z, Ehmke DA, Durnin RE, Leaverton PE, Lauer RM. 1971. Evaluation of impedance cardiac output in children. *Pediatrics*. 47(5):870-9.

Lange-Asschenfeldt C, Müller MJ, Szegedi A, Anghelescu I, Klawe C, Wetzel H. 2003. Symptom-triggered versus standard chlormethiazole treatment of inpatient alcohol withdrawal: Clinical implication from a chart analysis. *European Addiction Reserch*. 9:1-7.

La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, Bigger JT, Camm J, Schwartz PJ. 2001. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 103:2072-2077.

La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. 1998. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 351:478-484.

Lempel A, Ziv A. 1977. Universal Algorithm for Sequential Data-Compression. *IEEE Trans Inf Th*. 20:337-343.

Lieber CS. 1995. Medical disorders of alcoholism. *N Engl J Med.* 333(16):1058-65.

Li M, Vitnyi P. 1997. An introduction to Kolmogorov complexity and its applications. 2.Aufl. Springer Verlag.

Linnoila M, Mefford I, Nutt D, Adinoff B. 1987. Alcohol withdrawal and noradrenergic function. *Ann Intern Med.* 107:875-889.

Lynch MA, Littleton JM. 1983. Possible association of alcohol tolerance with increased synaptic Ca^{2+} sensitivity. *Nature.* 303:175-176.

Majumdar SK. 1991. Chlormethiazole: current status in the treatment of the acute ethanol withdrawal syndrome. *Drug Alcohol Depend.* 27(3):201-7.

Malberg H, Wessel N, Schirdewan A, Osterziel KJ, Voss A. 1999. Dual sequence method for analysis of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity in patients with dilated cardiomyopathy. *Z Kardiol.* 88:331-337.

Malik M. 1996. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 93:1043-1065.

Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Furlan R, Guzzetti S, Cerutti S. 1991. Spectral analysis to assess increased sympathetic tone in arterial Hypertonie. *Hypertonie.* 17:III36-III42.

Marchesi C, Ciodera P, Ampollini P, Volpi R, Coiro V. 1997. Beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol secretion in abstinent alcoholics. *Psychiatric Res.* 72:187-94.

Ma S, Long PL. 1992. Central noradrenergic activity and the cardiovascular effects of nitroglycerin and amyl nitrate. *J Cardiovasc Pharmacol.* 20:826-836.

Matikainen E, Juntunen J, Salmi T. 1986. Autonomic dysfunction in long-standing alcoholism. *Alcohol Alcohol.* 21(1):69-73.

McCall T, Vallance P. 1992. Nitric oxide takes centre-stage with newly defined roles. *Trends Pharmacol Sci.* 13:1-6.

Mendelson JH. 1970. Biologic concomitants of alcoholism. *N Eng J Med.* 283:24-32.

Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. 1991. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 43:109-141.

Mujica-Parodi LR, Yeragani V, Malaspina, D. 2005. Nonlinear complexity and spectral analyses of heart rate variability in medicated and unmedicated patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 51:10-15.

Myrick H, Anton RF. 1998. Treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Health and Research World.* 22:38-43.

Nagy J, Muller F, Laszlo L. 2001. Cytotoxic effect of alcohol-withdrawal on primary cultures of cortical neurones. *Drug Alcohol Depend.* 61:155-162.

Neundörfer B. 2001. Alcohol polyneuropathy. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 69(8):341-5.

Pagani M, Somers V, Furlan R, Dell'Orto S, Conway J, Baselli G, Cerutti S, Sleight P, Malliani A. 1988. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild Hypertonie. *Hypertonie.* 12:600-610.

Parati G, Di Rienzo M, Ulian L, Santucci C, Girard A, Elghozi JL, Mancia G. 1998. Clinical relevance blood pressure variability. *J Hypertens Suppl.* 16:25-33.

Penaz J, Voigt A, Teichmann W. 1976. Contribution to the continuous indirect blood pressure measurement. *Z Gesamte Inn Med.* 31:1030-1033.

Potter JF, Bannan LT, Beevers DG. 1984. The effect of a non-selective lipophilic beta-blocker on the blood pressure and norarenaline, vasopressin, cortisol and renin release during alcohol withdrawal. *Clin Exp Hypertens.* 6:1147-60.

Potter JF, Bannan LT, Saunders JB, Ingram MC, Beevers DG. 1983. Blood pressure and pressure mechanisms during alcohol withdrawal. *J Hypertens* 1(Suppl.):97-99.

Rasmussen DD, Boldt BM, Bryant CA, Mitton DR, Larsen SA, Wilkinson CW. 2000. Chronic daily ethanol and withdrawal. 1. Longterm changes in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Alcoh Clin Exp Res*. 24:1836-1849.

Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JC, Stoeltinga GB, van Geijn HP. 1993. Heart rate variability. *Ann Intern Med*. 118:436-447.

Rechlin T. 1995a. Effects of psychopharmacologic therapy on heart rate variation. *Nervenarzt*. 66:678-685.

Rechlin T. 1995b. The significance of heart rate analysis in psychiatric questions. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 63:106-120.

Rechlin T, Orbes I, Weiss M, Kaschka WP. 1996. Autonomic cardiac abnormalities in alcohol dependent patient admitted to a psychiatric department. *Clin Auton Res*. 6:119-22.

Rhee HM, Valentine JL, Hendrix D, Schweisthal M, Soria M. 1989. Hemodynamic responses to vasoactive compounds in chronically alcohol treated rats. *Adv Exp Med Biol*. 248:629-639.

Ritz R, Baitsch G, Burkart F. 1974. Non-invasive continuous measurement of the cardiac minute-volume by means of impedance. *Schweiz Med Wochenschr*. 104(44):1589-90.

Rivier C, Rivier S, Lee S. 1996. Importance of pituitary and brain receptors for corticotropin-releasing factor in modulating alcohol-induced ACTH secretion in the rat. *Brain Res*. 721:83-90.

Roccatagliata C, Albao C, Maffini H, Farelli S. 1980. Alcohol withdrawal syndrome: treatment with trazodone. *Int Pharmacopsychiatry*. 15:105-110.

Sass H, Wittchen HU, Zaudig M. 1994. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC. Deutsche Bearbeitung und Einleitung. S 243-46.

Saunders JB, Beevers BC, Paton A. 1981. Alcohol induced Hypertonie. *Lancet*. 2:653- 656.

Schlögl A, Flotzinger D, Pfurtscheller G. 1997. Adaptive autoregressive modeling used for single-trial EEG classification. *Biomed Tech (Berl)*. 42(6):162-7.

Schmidt RF, Lang F, Thews G. 2005. Physiologie des Menschen. Heidelberg. Springer. S 425-445.

Schröder F, Herzig S. 1999. Effects of β 2-adrenergic stimulation on single-channel gating of rat cardiac L-Type Ca^{2+} channels. *Am J Physiol*. 276:834-843.

Schumacher A. 2004. Linear and nonlinear approaches to the analysis of R-R interval variability. *Biol Res Nurs*. 5:211-221.

Seow LT, Mather LE, Roberts JG. 1981. An integrated study of pharmacokinetics and pharmacodynamics of chlormethiazole in healthy young volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 19(4): 263-269.

Shaw GK. 1986. Chlormethiazole in the management of alcohol withdrawal. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 39:162-6.

Smals AG, Kloppenberg PW, Njo T, Knoben JN, Ruland CM. 1976. Alcohol-induced Cushingoid syndrome. *Br Med J*. 2:1298-1299.

Smith AJ, Brent PJ, Henry DA, Foy A. 1990. Plasma noradrenaline, platelet α 2-adrenoceptors, and functional scores during ethanol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*. 14:479-502.

- Soyka M, Rothenhäusler HB. 1999. Pharmacotherapies of opioid detoxification – an evaluation of different pharmatherapeutical strategies. *Alcoholism Treatment Quarterly*. 7:63-70.
- Soyka M, Hasemann S, Mühlbauer H, Schütz CG. 2001. Therapeutische Strategien und Hilfen bei chronischen Alkoholikern. *Gesundheitswesen*. 63:347-353.
- Tan ET, Johnson RH, Lambie DG, Whiteside EA. 1984. Alcoholic vagal neuropathy: recovery following prolonged abstinence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 47(12):1335-7.
- Trepel M. 1999. Vegetatives Nervensystem. In: Trepel M, Editor. *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. München: Urban und Fischer Verlag. S. 261-280.
- Tugnoli V, Eleopra R, De Grandis D. 1999. Hyperhidrosis and sympathetic skin response in chronic alcoholic patients. *Clin Auton Res*. 9(1):17-22.
- Veigl VL, Judy WV. 1983. Reproducibility of haemodynamic measurements by impedance cardiography. *Cardiovasc Res*. 17:728-734.
- Voss A, Baier V, Schulz S, Bär K J. 2006. Linear and nonlinear methods for analysis of cardiovascular variability in bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 8:441-52.
- Wang X, Abdel-Rahman AA. 2004. An association between ethanol-evoked enhancement of c-jun gene expression in the nucleus tractus solitarius and the attenuation of baroreflexes. *Alcohol Clin Exp Res*. 28:1264-72.
- Watson WP, Misra A, Gross AJ, Green AR, Little HJ. 1994. The differential effects of felodipine and nitrendipine on cerebral dihydropyridine binding ex vivo and the ethanol withdrawal syndrome in mice. *Br J Pharmacol*. 112:1017-1024.
- Weise F, Müller D, Krell D, Kielstein V, Koch RD. 1986. Heart rate variability in chronic alcoholics: a follow-up study. *Drug Alcohol Depend*. 17:365-68.

Wetterling T, Kanitz RD, Besters B, Fischer D, Zerfass B, John U. 1997. A new rating scale for the assessment of the alcohol-withdrawal syndrom (AWS-Scale). *Alcohol Alcoholism*. 32:753-60.

Whittington MA, Little HJ. 1989. Nitrendipine prevents the ethanol withdrawal syndrome when administered chronically with ethanol prior to withdrawal. *Br J Pharmacol*. 94:385

Whittington MA, Little HJ. 1991. Nitrendipine, given during drinking, decreases the electrophysiological changes in the isolated hippocampal slice, seen during ethanol withdrawal. *Br J Pharmacol*. 103:1677-1684.

Whitworth JA, Mangos GJ, Kelly JJ. 2000. Cushing, cortisol and vascular disease. *Hypertonie*. 36:912-916.

Williamson PM, Kohlhausen LJ, Mangos GJ, Whitworth JA, Kelly JJ. 2005. Acute effects of hydrocortisone on plasma nitrate/nitrite activity and forearm vasodilator responsiveness in normal human subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 32:162-166.

Wittling W. 1997. Brain Asymmetry and Autonomic Control of the Heart. *European Psychologist*. 2:313-327.

Yeragani VK, Balon R, Pohl R, Ramesh C. 1995. Depression and heart rate variability. *Biol Psychiatry*, 38:768-770.

Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spuler M, Muhlen H, Mayer P, Gries FA. 1992. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med*. 9:166-175.

Zilker T. 1999. Alcohol withdrawal syndrome and delirium tremens. Diagnosis and therapy. *MMW Fortschr Med*. 141(33):26-30.

Anhang

Erhebungsmaterialien

AWS-Skala

A. Vegetative Symptomatik			
1. Pulsfrequenz			
0 < 100	1 100-110	2 110-120	3 >120
4 Herzrhythmusstörungen			
2. diastolischer Blutdruck			
0 < 95	1 95-100	2 100-105	3 >105
3. Temperatur			
0 <37,0	1 <37,5	2 <38,0	3 >38,0
4. Atemfrequenz			
0 <20	1 20-24	2 >24	
5. Schwitzen			
0 kein	1 leicht (feuchte Hände)	2 deutlich (Stirn und Gesicht)	3 massiv (profuses Schwitzen)
6. Tremor			
0 kein	1 leicht (Arm vorhalten + Finger spreizen)	2 deutlich (Finger spreizen)	3 schwer (spontan)
<i>Teilscore Vegetative Symptomatik</i>		<i>V =</i>	
B. Psychische Symptomatik			
1. Psychomotorische Unruhe			
0 keine	1 Nesteln	2 Wälzen im Bett	3 will aufstehen
4 erregt			
2. Kontakt			
0 kann kurzem Gespräch folgen	1 leicht ablenkbar (Geräusche)	2 schweift andauernd ab	3 geordnetes Gespräch unmöglich
3. Orientierung (Zeit, Ort, Person)			
0 voll orientiert	1 eine Qualität gestört (z.B. Zeit)	2 zwei gestört	3 alle gestört
4. Halluzinationen (optisch, akustisch, taktil)			
0 keine	1 suggestibel (liest von leerem Blatt)	2 eine Qualität (z.B. optisch)	3 zwei Qualitäten (optisch + taktil)
4 alle Qualitäten	5 szenische Halluzinationen („Film“ – mehrere Halluzinationen hintereinander mit Handlungsbedarf)		
5. Angst			
0 keine	1 leicht (auf Befragen)	2 stark (spontan angegeben)	
<i>Teilscore psychische Symptomatik</i>		<i>P =</i>	
Gesamtscore		$S = P + V$	

Banger Score

Leitwert bei der Blutdruckbestimmung ist der jeweils höchste Wert systolisch oder diastolisch

A-Score**B-Score****Herzfrequenz/min****RR (mmHg)****<30 Jahre****30-50 Jahre****>50 Jahre**

0.80	0 ()		120/80	130/85	140/90	0 ()
81-100	1 ()		130/85	140/90	150/95	1 ()
101-120	2 ()		140/90	150/95	160/100	2 ()
121-140	3 ()		150/100	160/105	170/110	3 ()
			160/110	170/115	180/120	4 ()
			170/115	180/120	190/125	5 ()
			180/120	190/125	200/130	6 ()

Uhrzeit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Blutdruck																									200
Pulsfrequenz																									180
200																									160
180																									140
160																									120
140																									100
120																									80
100																									60
80																									40
60																									20
40																									
20																									
0																									
Score A																									
Score B																									
Score C																									
Summenscore																									
BAK (spiom.)																									
Ärztliche Anordnung																									
Distraneurin																									

Eine Behandlung mit Distraneurin wird erst nach ärztlicher Anordnung begonnen (bitte Pfeil markieren)

Summenscore

0 – 3 keine Distraneuringabe

4 – 6 6ml \cong 1 Kapsel Distraneurin®

6 – 8 12ml \cong 2 Kapseln Distraneurin®; Kontrollmessung und etwaige neue Medikation in 30 Min.

C-Score

Name:

Geburtsdatum:**Station:****Datum:**[illegible]

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,
ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. Karl Jürgen Bär
die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den

Marei Grotelüschen